

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年8月9日 (09.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/56988 A1(51) 国際特許分類: C07D 209/48, 213/75, 217/02,  
231/56, C07C 275/42, C07D 401/12, 401/14, 403/12,  
405/12, 405/14, 487/04, A61K 31/4035, 31/404, 31/416,  
31/4409, 31/4439, 31/454, 31/4545, 31/472, 31/4725,  
31/496, 31/519, A61P 43/00, 9/10, 9/12, 11/06, 13/02,  
15/06, 15/10, 27/06群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬  
探索研究所内 Gunma (JP).(74) 代理人: 吉武賢次, 外(YOSHITAKE, Kenji et al.): 〒  
100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士  
ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/00721

(81) 指定国/国内: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) 国際公開日: 2001年2月1日 (01.02.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 特願2000-24292 2000年2月1日 (01.02.2000) JP

(84) 指定国/広域: ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) 出願人/米国を除く全ての指定国について: 麒麟  
麦酒株式会社 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA)  
[JP/JP]; 〒104-8288 東京都中央区新川二丁目10番1号  
Tokyo (JP).添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 高見敦也  
(TAKAMI, Atsuya) [JP/JP]. 飯島 洋 (IJJIMA, Hi-  
roshi) [JP/JP]. 岩窪昌幸 (IWAKUBO, Masayuki)  
[JP/JP]. 岡田雄治 (OKADA, Yuji) [JP/JP]; 〒370-12952文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

WO 01/56988 A1

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING COMPOUNDS HAVING KINASE INHIBITORY ACTIVITY AND DRUGS CONTAIN-  
ING THE SAME

(54) 発明の名称: キナーゼ阻害活性を有する窒素含有化合物およびそれを含む医薬

(57) Abstract: Compounds having an Rho kinase inhibitory activity. These compounds include the compound of general formula  
(I): Het-X-2, pharmaceutically acceptable salts thereof and solvates of the same, wherein Het represents a monocyclic or dicyclic  
heterocycle group containing at least one nitrogen atom (for example, pyridyl, phthalimido); X represents (i) an -NH-C(=O)-NH-Q1-  
group, (ii) an -NH-C(=O)-Q2- group, etc. (wherein Q1 and Q2 represent each a bond, alkylene or alkenylene); and Z represents  
hydrogen, halogeno, a monocyclic, dicyclic or tricyclic carbon cycle or heterocycle, etc. (for example, optionally substituted phenyl).

[続葉有]



---

(57) 要約:

本発明はR h oキナーゼ阻害作用を有する化合物を提供することをその目的とする。本発明による化合物は式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。

H e t - X - Z (I)

(上記式中、H e t は少なくとも1個の窒素を含む単環または二環の複素環式基 (例えばピリジル、フタルイミド) を表し、Xは基 (i) - N H - C (=O) - N H - Q 1 -、基 (ii) - N H - C (=O) - Q 2 - (Q 1 および Q 2 は結合、アルキレン、アルケニレンを表す) 等を表し、Zは水素、ハロゲン、単環、二環、三環の炭素環式基または複素環式基等 (例えば置換されていてもよいフェニル) を表す)

## 明 細 書

キナーゼ阻害活性を有する窒素含有化合物およびそれを含む医薬

## 発明の背景

発明の分野

本発明はRhoキナーゼ阻害作用を有する化合物に関し、更に詳細には、Rhoキナーゼが関与する疾患の治療に用いることができる化合物に関する。

関連技術

Rhoは種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたRhoはROCK/Rhoキナーゼ、更にはアクチン系を介して、平滑筋収縮、細胞運動、細胞接着、細胞の形質変化（アクチンストレスファイバー形成）、細胞分裂制御（細胞質分裂の亢進や遺伝子転写活性化）、血小板凝集、白血球の凝集、細胞増殖、発ガンや癌浸潤の亢進等の多彩な細胞現象の分子スイッチとして機能していることが明らかにされている。

平滑筋収縮は高血圧症、狭心症、血管攣縮（例えば、心血管攣縮および脳血管攣縮）、喘息、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、頻尿、勃起障害等の病態に深く関与しており、細胞運動は癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答等に重要な役割を有し、細胞接着は癌の転移、炎症、自己免疫疾患、細胞の形態変化は脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染等に深く関与しており、細胞増殖は癌、動脈硬化等に深く関与している。このようにRhoは様々な疾患に深く関与している。

ところでRhoの活性化に伴い活性化されるセリン/スレオニンキナーゼとしては、ROCK（あるいはROCK I）（特開平9-135683号、T.Ishizaki et al., EMBO J., Vol.15, No.8, pp1885-1893(1996)）やRhoキナーゼ（あるいはROCK II）（特開平10-113187号、T.Matsui et al., EMBO J., Vol.15, No.9, pp2208-2216(1996)）が報告されており、これらはアイソザイムであることが明らかとなっている（O.Nakagawa et al., FEBS Lett., Vol.392, No.2, pp189-193(1996)）。

ROCK/Rhoキナーゼ阻害作用を有する化合物としては、トランス-4-

アミノ（アルキル）－１－ピリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物（WO 90/05723）、ベンゾアミド化合物（WO 95/28387）、Y－27632（Uchata, M., Ishizaki, T. et al. : Nature, 389 : 990-994, 1997）、脳血管攣縮抑制剤として市販されている塩酸ファスジル（HA-1077、旭化成）が挙げられる（Ono-Saito, N., Niki, I., Hidaka, H. : Pharmacol. Ther., 123-131, 1999）。また、WO 98/06433はROCK/Rhoキナーゼ阻害剤を開示している。

### 発明の概要

本発明者らは、ある種の含窒素化合物がRhoキナーゼ阻害作用を有することを見いだした（薬理試験例１）。

本発明者らはまた、ある種の含窒素化合物が白血球遊走阻害作用を有することを見いだした（薬理試験例２）。

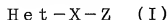
本発明者らは更に、ある種の含窒素化合物が抗GBMモデルラットにおいて蛋白尿改善作用を有することを見いだした（薬理試験例３および４）。

本発明者らは更にまた、ある種の含窒素化合物が高血圧自然発症ラットにおいて血圧低下作用を有することを見いだした（薬理試験例５）

本発明はRhoキナーゼ阻害作用を有する化合物を提供することをその目的とする。

本発明はまた、Rhoキナーゼにより媒介される疾患の治療に用いられる医薬組成物の提供をその目的とする。

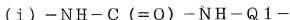
本発明による化合物は式（I）の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。



{上記式中、

Hetは、少なくとも１個の窒素原子を含有する５～７員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基、あるいは少なくとも１個の窒素原子を含有する９～１２員の二環性の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、酸素原子、水酸基、またはC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルにより置換されていてもよく、

Xは、基（i）～（ix）からなる群から選択される基を表し、



(上記式中、

Q1は

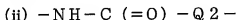
結合、

炭素数1～4のアルキレン、または

炭素数2～4のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)

を表す。)



(上記式中、

Q2は

結合、

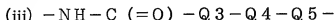
炭素数1～5のアルキレン、または

炭素数2～5のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子によ

り置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)

を表す。)



(上記式中、

Q3は、

炭素数1~4のアルキレン、または

炭素数2~4のアルケニレン

を表し、

Q4は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-S(=O)_m-$  ( $m$ は0~2の整数を表す)を表し、

Q5は、

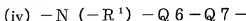
結合、

炭素数1~3のアルキレン、または

炭素数2~3のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)

を表す。)



(上記式中、

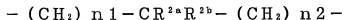
$R^1$ は水素原子または $C_{1-4}$ アルキルカルボニルを表し、

Q6は、結合、または5~7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環

式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または  $C_{1-4}$  アルキルにより置換されていてもよく、

Q 7 は、

結合、



(式中、

$n1$  および  $n2$  はそれぞれ 0 ~ 3 の整数を表し、

$n2$  が 2 または 3 である場合の  $-(CH_2)_{n2}-$  は、基中の  $-CH_2-CH_2-$  が  $-CH=CH-$  または  $-C\equiv C-$  を表していてもよく、

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、同一または異なってもよく、

水素原子、

ハロゲン原子、

$C_{1-4}$  アルキル (このアルキルは水酸基により置換されていてもよい)、

カルボキシル基、

$C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、

シアノ基、

$-(C=O)-N(-R^{2c})(-R^{2d})$  ( $R^{2c}$  および  $R^{2d}$  は、同一または異なってもよく、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシ (このアルコキシはハロゲン原子により置換されていてもよい)、シクロプロピル、またはベンジル (このフェニル部分は 1 または 2 の  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい) を表す)、または

フェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$  アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジロキシにより置

換されていてもよい)

を表す)、

—(CH<sub>2</sub>)<sup>p</sup>—NR<sup>3</sup>—(pは0～2の整数を表し、R<sup>3</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、

—NH—(CH<sub>2</sub>)<sup>q1</sup>—CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sup>q2</sup>—(q<sub>1</sub>およびq<sub>2</sub>はそれぞれ0～2の整数を表し、R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>は、それぞれ、水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、

—(C=O)—O—CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>—CH<sub>2</sub>—(R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>は前記で定義された内容と同義である)、

—NH—(CH<sub>2</sub>)<sup>i</sup>—NH—(iは1～4の整数を表す)、または

—S(=O)<sup>j</sup>—(jは0、1、または2を表す)

を表す。)

(v)—NH—Q<sub>8</sub>—Q<sub>9</sub>—Q<sub>10</sub>—

(上記式中、

Q<sub>8</sub>は、



炭素数 1～5 のアルキレン、または

炭素数 2～5 のアルケニレン

を表し、

Q 9 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または  $-S(=O)_r-$  ( $r$  は 0～2 の整数を表す) を表し、

Q 10 は、

結合、

炭素数 1～3 のアルキレン、または

炭素数 2～3 のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す。)

(vi)  $-O-Q 11-Q 12-$

(上記式中、

Q 11 は、結合、または 5～7 員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または  $C_{1-4}$ アルキルにより置換されていてもよく、

Q 12 は、

結合、

$-(CH_2)_s-CHR^5-$  ( $s$  は 0～2 の整数を表し、 $R^5$  は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていても

よい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

— $(CH_2)_t-NR^6-$ ( $t$ は0~2の整数を表し、 $R^6$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、または

— $NH-(CH_2)_u-CHR^7-$ ( $u$ は0または1の整数を表し、 $R^7$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

を表す。)

(vii) — $Q13-Q14-$

(上記式中、

$Q13$ は、結合、または5~7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC

1-4アルキルにより置換されていてもよく、

Q 14は、

結合、

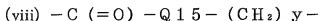
—(CH<sub>2</sub>)<sup>v</sup>—CHR<sup>8</sup>—(vは0～2の整数を表し、R<sup>8</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

—(CH<sub>2</sub>)<sup>w</sup>—NR<sup>9</sup>—(wは0～2の整数を表し、R<sup>9</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、または

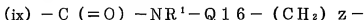
—NH—(CH<sub>2</sub>)<sup>x</sup>—CHR<sup>10</sup>—(xは0または1の整数を表し、R<sup>10</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、または

ベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

を表す。)



(上記式中、 $Q_{15}$ は、5～7員の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この複素環式基は酸素原子、水酸基、または $C_{1-4}$ アルキルにより置換されていてもよく、 $y$ は0～4の整数を表す)



(上記式中、 $R^1$ は前記で定義された内容と同義であり、 $Q_{16}$ は、5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または $C_{1-4}$ アルキルにより置換されていてもよく、 $z$ は0～4の整数を表す)

$Z$ は、

水素原子、

ハロゲン原子、

3～7員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基、

9～12員の二環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、または

13～15員の三環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、

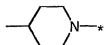
(上記炭素環式基および複素環式基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシ(このフェニル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)により置換されていてもよい)

を表し、

但し、

Xが基(i) (式中、Q1が結合を表す)を表し、かつZが2-エトキシカルボニルフェニル、2-メトキシフェニル、2-ニトロフェニル、または4-ニトロフェニルを表す場合に、Hetが4-ピリジルを表すことはなく、

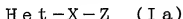
Xが基(iv) (式中、R'が水素原子を表し、Q6が下記式



(\*が付された結合はQ7との結合を表す)を表し、Q7が-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を表す)を表し、かつZが非置換フェニルを表す場合に、Hetが1-ピベリジニル、4-モルホリニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-クロロ-3-ピリジニル、2-クロロ-5-ピリジニル、5-インドリル、5-インダゾリル、3-キノリニル、または2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イルを表すことはない。}

本発明による化合物はRhoキナーゼにより媒介される疾患の治療に有用である。

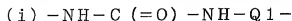
本発明によるRhoキナーゼにより媒介される疾患の治療に用いられる医薬組成物は、式(Ia)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなるものである。



{上記式中、

Hetは、少なくとも1個の窒素原子を含有する5~7員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基、あるいは少なくとも1個の窒素原子を含有する9~12員の二環性の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、酸素原子、水酸基、またはC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルにより置換されていてもよく、

Xは、基(i)~(ix)からなる群から選択される基を表し、



(上記式中、

Q1は

結合、

炭素数 1～4 のアルキレン、または

炭素数 2～4 のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す。)

(ii)  $-NH-C(=O)-Q2-$

(上記式中、

$Q2$  は

結合、

炭素数 1～5 のアルキレン、または

炭素数 2～5 のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す。)

(iii)  $-NH-C(=O)-Q3-Q4-Q5-$

(上記式中、

Q 3 は、

炭素数 1～4 のアルキレン、または

炭素数 2～4 のアルケニレン

を表し、

Q 4 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-S(=O)_m-$  ( $m$  は 0～2 の整数を表す) を表し、

Q 5 は、

結合、

炭素数 1～3 のアルキレン、または

炭素数 2～3 のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す。)

(iv)  $-N(-R^1)-Q6-Q7-$

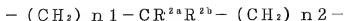
(上記式中、

$R^1$  は水素原子または  $C_{1-4}$ アルキルカルボニルを表し、

Q 6 は、結合、または 5～7 員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または  $C_{1-4}$ アルキルにより置換されていてもよく、

Q 7 は、

結合、



(式中、

$n1$  および  $n2$  はそれぞれ 0～3 の整数を表し、

$n2$  が 2 または 3 である場合の  $-(\text{CH}_2)_{n2}-$  は、基中の  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  が  $-\text{CH}=\text{CH}-$  または  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  を表していてもよく、

$\text{R}^{2a}$  および  $\text{R}^{2b}$  は、同一または異なっているいてもよく、

水素原子、

ハロゲン原子、

$\text{C}_{1-6}$  アルキル (このアルキルは水酸基により置換されていてもよい)、

カルボキシル基、

$\text{C}_{1-4}$  アルコキシカルボニル、

シアノ基、

$-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(-\text{R}^{2c})(-\text{R}^{2d})$  ( $\text{R}^{2c}$  および  $\text{R}^{2d}$  は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ (このアルコキシはハロゲン原子により置換されていてもよい)、シクロプロピル、またはベンジル (このフェニル部分は 1 または 2 の  $\text{C}_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい) を表す)、または

フェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)

を表す)、

$-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^3-$  ( $p$  は 0～2 の整数を表し、 $\text{R}^3$  は水素原子、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、ア



ミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）、

$-NH-(CH_2)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_{q2}-$ （ $q1$ および $q2$ はそれぞれ0～2の整数を表し、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それぞれ、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）、

$-(C=O)-O-CR^{4a}R^{4b}-CH_2-(R^{4a} \text{ および } R^{4b} \text{ は前記で定義された内容と同義である})、$

$-NH-(CH_2)_i-NH-$ （ $i$ は1～4の整数を表す）、または

$-S(=O)_j-$ （ $j$ は0、1、または2を表す）

を表す。）

(v)  $-NH-Q8-Q9-Q10-$

（上記式中、

$Q8$ は、

炭素数1～5のアルキレン、または

炭素数2～5のアルケニレン

を表し、

$Q9$ は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-S(=O)_r-$ （ $r$ は0～2の整数を表

す)を表し、

Q 10は、

結合、

炭素数 1～3 のアルキレン、または

炭素数 2～3 のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)

を表す。)

(vi) -O-Q 11-Q 12-

(上記式中、

Q 11は、結合、または5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC<sub>1-4</sub>アルキルにより置換されていてもよく、

Q 12は、

結合、

- (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - CHR<sup>s</sup> - (sは0～2の整数を表し、R<sup>s</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ (この

アルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

—(CH<sub>2</sub>)<sup>t</sup>—NR<sup>6</sup>—(tは0～2の整数を表し、R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、または

—NH—(CH<sub>2</sub>)<sup>u</sup>—CHR<sup>7</sup>—(uは0または1の整数を表し、R<sup>7</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)  
を表す。)

(vii) —Q 1 3—Q 1 4—

(上記式中、

Q 1 3は、結合、または5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC<sub>1-4</sub>アルキルにより置換されていてもよく、

Q 1 4は、

結合、

—(CH<sub>2</sub>)<sup>v</sup>—CHR<sup>8</sup>—(vは0～2の整数を表し、R<sup>8</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>

アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）

— $(CH_2)_w-NR^9$ —（ $w$ は0～2の整数を表し、 $R^9$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）、または

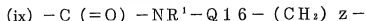
— $NH-(CH_2)_x-CHR^{10}$ —（ $x$ は0または1の整数を表し、 $R^{10}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）

を表す。）

(viii) — $C(=O)-Q_{15}-(CH_2)_y-$

（上記式中、 $Q_{15}$ は、5～7員の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この

複素環式基は酸素原子、水酸基、または  $C_{1-4}$  アルキルにより置換されていてもよく、 $y$  は 0 ~ 4 の整数を表す)



(上記式中、 $R^1$  は前記で定義された内容と同義であり、 $Q_{16}$  は、5 ~ 7 員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または  $C_{1-4}$  アルキルにより置換されていてもよく、 $z$  は 0 ~ 4 の整数を表す)

$Z$  は、

水素原子、

ハロゲン原子、

3 ~ 7 員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基、

9 ~ 12 員の二環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、また

は

13 ~ 15 員の三環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、

(上記炭素環式基および複素環式基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$  アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシ (このフェニル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す}

#### 発明の具体的説明

##### 化合物

本明細書において、基または基の一部としての「アルキル」、「アルコキシ」、「アルケニル」、「アルキレン」、および「アルケニレン」という語は、基が直鎖または分枝鎖のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキレン、およびアル

ゲニレンを意味する。

C<sub>1-4</sub>アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチルが挙げられる。

C<sub>1-4</sub>アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシが挙げられる。

本明細書において「により置換されていてよいアルキル」とは、アルキル上の1またはそれ以上の水素原子が1またはそれ以上の置換基（同一または異なっていてよい）により置換されていてよいアルキルを意味する。置換基の最大数はアルキル上の置換可能な水素原子の数に依存して決定できることは当業者に明らかであろう。これらはアルキル以外の置換基を有する基についても同様である。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

飽和または不飽和の単環性の3～7員炭素環式基の例としては、シクロプロピル、シクロベンチル、シクロヘキシル、およびフェニルが挙げられる。

飽和または不飽和の単環性の5～7員複素環は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1またはそれ以上の異種原子を含むことができる。

飽和または不飽和の単環性の5～7員複素環式基の例としては、ピリジル、フラニル、ピペリジル、ピリミジル、イミダゾリル、チエニル、チオフェニル、イソキサゾイル、イソチアゾイル、1, 2, 3-オキサジアゾイル、フラザニル、1, 2, 3-トリアゾイル、1, 2, 4-トリアゾイル、ピリダジル、ピロリニル、ピロニル、モルホニル、およびトリアジニルが挙げられる。

飽和または不飽和の二環性の9～12員の炭素環式基としては、ナフタレニル、ナフチル、およびインデニルが挙げられる。

飽和または不飽和の二環性の9～12員（好ましくは9または10）の複素環式基としては、インドリル、キノリニル、キナゾリニル、1, 3-ベンゾジオキソール、イソインドリル、インダゾリル、1H-ピラゾル[3, 4-d]ピリミジル、ベンゾトリアゾリル、イソキノリニル、シノリニル、フトラジニル、プテレ

ジニル、ナフチリジニル、ベンゾイミダゾリニル、ベンゾチアゾリニル、ベンゾオキサゾリニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、およびベンゾ[6]フラニルが挙げられる。

飽和または不飽和の三環性の13～15員の炭素環式基または複素環式基としては、フルオレニル、カルバゾリル、フェノチアジニル、およびフェノキサジニルが挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Hetは、少なくとも1個、好ましくは1～3個、の窒素原子を含有する5～7員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基であることができ、好ましくは異種原子として窒素原子のみ含有する複素環式基であることができる。

式(I)および式(Ia)において、Hetが表す単環性の複素環式基は、好ましくは、式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)を表すことができる。



(上記式中、A1は、少なくとも1個の窒素原子を含有する5～7員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基を表す。)

式(I)および式(Ia)において、Hetが表す単環性の複素環式基は、更に好ましくは、

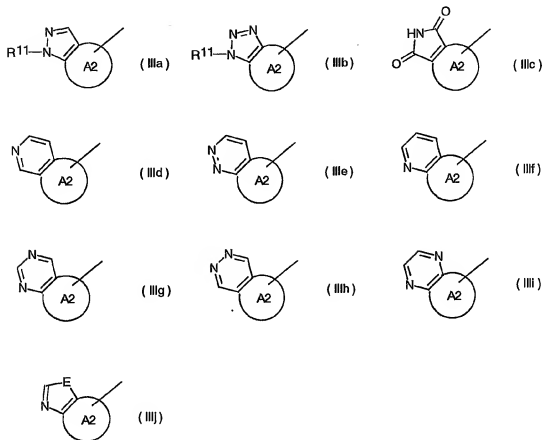
式(IIa)が表す1, 2, 3-トリアゾイル、1, 2, 4-トリアゾイル、およびピロリニル、

式(IIb)が表す、ピリジル、ピリミジル、イソキサゾイル、イソチアゾイル、フラザニル、およびトリアジニル

式(IIc)が表す1, 2, 3-オキサジアゾイルおよびピリダジル、であることができる。

式(I)および式(Ia)において、Hetは、少なくとも1個、好ましくは1～3個、の窒素原子を含有する9～12員の二環性の飽和または不飽和の複素環式基であることができ、好ましくは異種原子として窒素原子のみ含有する複素環式基であることができる。

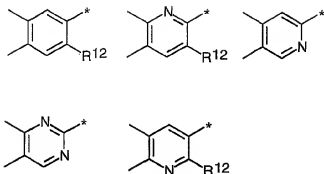
式 (I) および式 (I a) において、Het が表す二環性の複素環式基は、好ましくは、式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (III f)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) を表すことができる。



(A2 は、ハロゲン原子により置換されていてもよいフェニル、あるいはハロゲン原子により置換されていてもよい 1 または 2 個の窒素原子を含有する不飽和の 6 員複素環を表し、R<sup>11</sup> は水素原子または C<sub>1-4</sub> アルキルカルボニルを表し、E は -NH-、-O-、または -S- を表す。)

A2 部分は、好ましくは、下記からなる群から選択される基を表すことができる。





( $R^{12}$ は水素原子またはハロゲン原子を表し、\*が付された結合は基Xとの結合を表し、残りの二つの結合は複素環式基との結合を表す。)

式(I)および式(Ia)において、Hetが表す二環性の複素環式基の更に好ましい例としては、

式(IIIa)が表す1H-5-インダゾリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル、

式(IIIb)が表す1H-5-ベンゾトリアゾリル、

式(IIIc)が表す1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドルル、6-クロロ-1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドルル、

式(IIId)が表すイソキノリニル、

式(IIIe)が表すシノリニル、

式(IIIf)が表すキノリニル、ナフチリジニル、

式(IIIg)が表すキナゾリニル、

式(IIIh)が表すフタラジニル、

式(IIIi)が表すプテレジニル、

式(IIIj)が表すベンゾイミダゾリニル、ベンゾチアゾリニル、およびベンゾオキサゾリニルが挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Xが表す基(i)の好ましい例としては、Q1が、結合、炭素数1~3のアルキレン、または炭素数2または3のアルケニレン(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されてい

てもよいフェニルにより置換されていてもよい)を表す場合が挙げられる。

式 (I) および式 (I a) において、X が表す基 (ii) の好ましい例としては、Q 2 が、結合、炭素数 1~3 のアルキレン、または炭素数 2 または 3 のアルケニレン (上記アルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい)を表す。)を表す場合が挙げられる。

式 (I) および式 (I a) において、X が表す基 (iii) の好ましい例としては、Q 3 が、炭素数 1 または 2 のアルキレン、または炭素数 2 のアルケニレンを表し、Q 4 が、-O-、-NH-、または-S (=O) m- (m は 0~2 の整数を表す)を表し、Q 5 が、結合、炭素数 1 または 2 のアルキレン、または炭素数 2 のアルケニレン (Q 5 が表すアルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す。)を表す場合が挙げられる。

式 (I) および式 (I a) において、X が表す基 (iv) の好ましい例としては、R<sup>1</sup>が水素原子またはC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルを表し、Q 6 が、結合、5~7 員の飽和炭素環式基、または 1 個の窒素原子を含有する 5~7 員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q 7 が、結合、-(CH<sub>2</sub>) n<sub>1</sub>-CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>-(CH<sub>2</sub>) n<sub>2</sub>-(n<sub>1</sub>は 0 または 1 の整数を表し、n<sub>2</sub>は 0 であり、R<sup>2a</sup>は水素原子を表し、R<sup>2b</sup>は、水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)、-(CH<sub>2</sub>) p-NR<sup>3</sup>-(p は 0 または 1 の整数を表し、R<sup>3</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または-NH-(CH<sub>2</sub>) q<sub>1</sub>-CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>-(CH<sub>2</sub>) q<sub>2</sub>-(q<sub>1</sub>は 0 または 1 であり、q<sub>2</sub>は 0 であり、R<sup>4a</sup>は水素原子を表し、R<sup>4b</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す場合、および

R<sup>1</sup>が水素原子またはC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルを表し、Q 6 が、結合、5~7 員の飽和炭素環式基、または 1 個の窒素原子を含有する 5~7 員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q 7 が、結合、-(CH<sub>2</sub>) n<sub>1</sub>-CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>-(CH<sub>2</sub>) n<sub>2</sub>-(式中、n<sub>1</sub>およびn<sub>2</sub>はそれぞれ 0~3 の整数を表し、R<sup>2a</sup>は水素原子を表し、R<sup>2b</sup>は

水素原子、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ基、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、シアノ基、 $-(C=O)-N(R^{2c})(R^{2d})$  ( $R^{2c}$ および $R^{2d}$ は、同一または異なってもよく、水素原子、置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ、シクロプロピル、または置換されていてもよいベンジルを表す)、または置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(CH_2)_p-NR^3-$  ( $p$ は0または1の整数を表し、 $R^3$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-NH-(CH_2)_q-1-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_q-2-$  ( $q$  1および $q$  2はそれぞれ0~2の整数を表し、 $R^{4a}$ は水素原子を表し、 $R^{4b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(C=O)-O-CR^{4a}R^{4b}-CH_2-$  ( $R^{4a}$ は水素原子を表し、 $R^{4b}$ は水素原子、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-NH-(CH_2)_i-NH-$  ( $i$ は1~4の整数を表す)、または $-S(=O)_j-$  ( $j$ は0、1、または2を表す)を表す)を表す場合が挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Xが表す基(iv)の更に好ましい例としては、

$R^1$ が水素原子を表し、Q6が、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基を表し、Q7が、 $-(CH_2)_p-NR^3-$  ( $p$ は0または1の整数を表し、 $R^3$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または $-NH-(CH_2)_q-1-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_q-2-$  ( $q$  1は0または1であり、 $q$  2は0であり、 $R^{4a}$ は水素原子であり、 $R^{4b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す場合、

$R^1$ が水素原子を表し、Q6が、酸素原子により置換されていてもよい1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、Q7が、 $-(CH_2)_n-1-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_n-2-$  ( $n$  1は0または1の整数を表し、 $n$  2は0であり、 $R^{2a}$ は水素原子を表し、 $R^{2b}$ は、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)を表す場合、

$R^1$ が水素原子を表し、Q6が、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素

原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-(n1 \text{ および } n2 \text{ が同一または異なっているとしても } 0 \sim 3 \text{ の整数を表し、} R^{2a} \text{ が水素原子を表し、} R^{2b} \text{ が水素原子または置換されていてもよい } C_{1-4} \text{ アルキルを表す}) \text{ を表す場合、}$

R<sup>1</sup>が水素原子を表し、Q6が、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-(n1 \text{ および } n2 \text{ が } 0 \text{ であり、} R^{2a} \text{ が水素原子を表し、} R^{2b} \text{ が置換されていてもよい } C_{1-6} \text{ アルキル、カルボキシ基、} C_{1-4} \text{ アルコキシカルボニル、シアノ基、} -(C=O)-N(R^{2c})(R^{2d})(R^{2e} \text{ および } R^{2f} \text{ は式 (I) で定義された内容と同義である)、または置換されていてもよいフェニルを表す}) \text{ を表す場合、}$

R<sup>1</sup>が水素原子を表し、Q6が、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-(n1 \text{ が } 0 \sim 3 \text{ の整数を表し、} n2 \text{ が } 0 \text{ であり、} R^{2a} \text{ および } R^{2b} \text{ がハロゲン原子を表す}) \text{ を表す場合、}$

R<sup>1</sup>が水素原子を表し、Q6が、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-NH-(CH_2)_q1-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_q2-(q1 \text{ および } q2 \text{ はそれぞれ } 0 \sim 2 \text{ の整数を表し、} R^{4a} \text{ は水素原子を表し、} R^{4b} \text{ は水素原子、} C_{1-4} \text{ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す}) \text{ を表す場合、および}$

R<sup>1</sup>が水素原子を表し、Q6が結合を表し、Q7が結合を表す場合が挙げられる。

式 (I) および式 (Ia) において、Xが表す基(v)の好ましい例としては、Q8が、炭素数1～3のアルキレンまたは炭素数2または3のアルケニレンを表し、Q9が、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-S(=O)_r-$  (rは0～2の整数を

表す)を表し、Q 1 0 が、結合、炭素数 1 または 2 のアルキレンまたは炭素数 2 のアルケニレン (Q 1 0 が表すアルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい)を表す。)を表す場合が挙げられる。

式 (I) および式 (I a) において、X が表す基 (vi) の好ましい例としては、Q 1 1 が、結合、酸素原子により置換されていてもよい 5 ~ 7 員の飽和炭素環式基または 1 個の窒素原子を含有する 5 ~ 7 員の飽和複素環式基を表し、Q 1 2 が、結合、- (CH<sub>2</sub>)<sup>s</sup>-CHR<sup>6</sup>- (s は 0 または 1 の整数を表し、R<sup>6</sup> は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、- (CH<sub>2</sub>)<sup>t</sup>-NR<sup>6</sup>- (t は 0 または 1 の整数を表し、R<sup>6</sup> は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または -NH- (CH<sub>2</sub>)<sup>u</sup>-CHR<sup>7</sup>- (u は 0 または 1 の整数を表し、R<sup>7</sup> は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す場合が挙げられる。

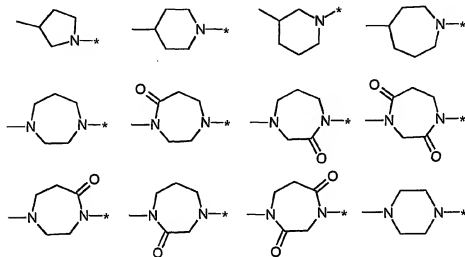
式 (I) および式 (I a) において、X が表す基 (vii) の好ましい例としては、Q 1 3 が、結合、酸素原子により置換されていてもよい飽和炭素環式基または 1 個の窒素原子を含有する 5 ~ 7 員の飽和複素環式基を表し、Q 1 4 が、結合、- (CH<sub>2</sub>)<sup>v</sup>-CHR<sup>8</sup>- (v は 0 または 1 の整数を表し、R<sup>8</sup> は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、- (CH<sub>2</sub>)<sup>w</sup>-NR<sup>8</sup>- (w は 0 または 1 の整数を表し、R<sup>8</sup> は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または -NH- (CH<sub>2</sub>)<sup>x</sup>-CHR<sup>10</sup>- (x は 0 または 1 の整数を表し、R<sup>10</sup> は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す場合が挙げられる。

式 (I) および式 (I a) において、X が表す基 (viii) の好ましい例としては、Q 1 5 が、酸素原子により置換されていてもよい 2 個の窒素原子を含有する 5 ~ 7 員の飽和複素環式基 (更に好ましくはピペラジン環またはホモピペラジン環)を表し、y が 1 または 2 を表す場合が挙げられる。

式 (I) および式 (I a) において、X が表す基 (ix) の好ましい例としては、Q 1 6 が、酸素原子により置換されていてもよい 5 ~ 7 員の飽和炭素環式基または 1 個の窒素原子を含有する 5 ~ 7 員の飽和複素環式基を表し、z が 1 または 2

を表す場合が挙げられる。

式 (I) および式 (I a) において、基 (iv) の Q 6、基 (vi) の Q 1 1、基 (vii) の Q 1 3、式 (viii) の Q 1 5、および式 (ix) の Q 1 6 が表す「5～7 員の飽和複素環式基」は、好ましくは、下記のいずれかの基を表すことができる。



上記基を基 (iv) の Q 6 が表す場合、\* が付された結合は Q 7 との結合を表し、\* が付されていない結合は基-N ( $-R^1$ ) - との結合を表し、

上記基を基 (vi) の Q 1 1 が表す場合、\* が付された結合は Q 1 2 との結合を表し、\* が付されていない結合は基-O- との結合を表し、

上記基を基 (vii) の Q 1 3 が表す場合、\* が付された結合は Q 1 4 との結合を表し、\* が付されていない結合は基 H e t との結合を表す。

上記基を基 (viii) の Q 1 5 が表す場合、\* が付された結合は  $-(CH_2)_y-$  との結合を表し、\* が付されていない結合は  $-C(=O)-$  との結合を表す。

上記基を基 (ix) の Q 1 6 が表す場合、\* が付された結合は  $-(CH_2)_z-$  との結合を表し、\* が付されていない結合は  $-N(-R^1)-$  との結合を表す。

式 (I) および式 (I a) において、Z が表す 5～7 員の単環性の飽和または不飽和の炭素環式基は、好ましくは、フェニル、シクロヘキシル、ノルピラニル、またはノルボルナニルであることができる。

式 (I) および式 (I a) において、Z が表すフェニルは、2 位および 6 位、3 位および 4 位、あるいは 2 位、4 位、および 6 位が置換されているのが好まし

い。

式 (I) および式 (I a) において、Z が表す 5～7 員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、1 個の窒素原子および／または 1 個の酸素原子を含有する 5～7 員の飽和または不飽和の複素環式基であることができ、更に好ましくは、フラニル、ビリジル、ピペリジル、ピロリジニル、ピロニル、イソキサゾイル、モルホニル、またはイミダゾリルであることができる。

式 (I) および式 (I a) において、Z が表す 5～7 員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、2 個の窒素原子を含有する 5～7 員の飽和または不飽和の複素環式基であることができ、更に好ましくは、イミダゾリルであることができる。

式 (I) および式 (I a) において、Z が表す 5～7 員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、1 個の硫黄原子を含有する 5～7 員の飽和または不飽和の複素環式基であることができ、更に好ましくは、チエニルであることができる。

式 (I) および式 (I a) において、Z が表す 9～12 員の二環性の飽和または不飽和の炭素環式基は、好ましくは、9～10 員の二環性の不飽和の炭素環式基であることができ、更に好ましくは、ナフチル、ナフトレニル、またはインデニルであることができる。

式 (I) および式 (I a) において、Z が表す 9～12 員の二環性の飽和または不飽和の複素環式基は、好ましくは、1 個の窒素原子および／または 1 または 2 個の酸素原子を含有する 9～10 員の不飽和の二環性複素環式基であることができ、更に好ましくは、インドリル、1, 3-ベンゾジオキソール、キノリル、ギナゾリル、イソキノリル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、ベンゾ[6]フラニル、シノリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、またはフトラジニルであることができる。

式 (I) および式 (I a) において、Z が表す 13～15 員の三環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、フルオレニル、フェノチアジニル、カルバゾリル、またはフェノキサジニルであることができる。

本発明による式 (I) の化合物および式 (I a) の化合物の好ましい例としては、

(1)

Het が式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいは Het が式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIg)、式 (IIIH)、式 (IIII)、または式 (IIIj) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

X が基 (i) (式中、Q 1 が、結合、炭素数 1~3 のアルキレン、または炭素数 2 または 3 のアルケニレン (上記アルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1</sub>-4 アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい) を表す) を表し、

Z が、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピベリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル (これらの基は置換されていてもよい) を表す化合物、

(2)

Het が式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいは Het が式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIg)、式 (IIIH)、式 (IIII)、または式 (IIIj) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

X が基 (ii) (式中、Q 2 は、結合、炭素数 1~3 のアルキレン、または炭素



数2または3のアルケニレン（上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい）を表す。）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ビリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(3)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ビリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iii)（式中、Q3は、炭素数1または2のアルキレン、または炭素数2のアルケニレンを表し、Q4は、-O-、-NH-、または-S(=O)m-（mは0~2の整数を表す）を表し、Q5は、結合、炭素数1または2のアルキレン、または炭素数2のアルケニレン（Q5が表すアルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す。）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ビリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(4)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性

の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv) (式中、R<sup>1</sup>が水素原子またはC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルを表し、Q6が、結合、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、結合、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>- (n1は0または1の整数を表し、n2は0であり、R<sup>2a</sup>は水素原子を表し、R<sup>2b</sup>は、水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)、- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>3</sup>- (pは0または1の整数を表し、R<sup>3</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q1</sub>-CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q2</sub>- (q1は0または1であり、q2は0であり、R<sup>4a</sup>は水素原子を表し、R<sup>4b</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル (これらの基は置換されていてもよい) を表す化合物、(4')

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv) (式中、 $R^1$ が水素原子または $C_{1-4}$ アルキルカルボニルを表し、Q6が、結合、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、結合、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  (式中、 $n1$ および $n2$ はそれぞれ0~3の整数を表し、 $R^{2a}$ は水素原子を表し、 $R^{2b}$ は水素原子、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシル基、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、シアノ基、 $-(C=O)-N(-R^{2c})(-R^{2d})$  ( $R^{2c}$ および $R^{2d}$ は、同一または異なってもよく、水素原子、置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ、シクロプロピル、または置換されていてもよいベンジルを表す)、または置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(CH_2)_p-NR^3-$  ( $p$ は0または1の整数を表し、 $R^3$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-NH-(CH_2)_q1-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_q2-$  ( $q1$ および $q2$ はそれぞれ0~2の整数を表し、 $R^{4a}$ は水素原子を表し、 $R^{4b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(C=O)-O-CR^{4a}R^{4b}-CH_2-$  ( $R^{4a}$ は水素原子を表し、 $R^{4b}$ は水素原子、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-NH-(CH_2)_i-NH-$  ( $i$ は1~4の整数を表す)、または $-S(=O)_j-$  ( $j$ は0、1、または2を表す)を表す)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル (これらの基は置換されていてもよい)を表す化合物、  
(5)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-

1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(v)(式中、Q8は、炭素数1~3のアルキレンまたは炭素数2または3のアルケニレンを表し、Q9は、-O-、-NH-、または-S(=O)r-(rは0~2の整数を表す)を表し、Q10は、結合、炭素数1または2のアルキレンまたは炭素数2のアルケニレン(Q10が表すアルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい)を表す。)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル(これらの基は置換されていてもよい)を表す化合物、

(6)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIe)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(vi)(式中、Q11は、結合、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、Q12は、結合、-(CH<sub>2</sub>)s-CHR<sup>5</sup>-(sは0または1の整数を表し、R<sup>5</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、-(CH<sub>2</sub>)t-NR<sup>6</sup>-(tは0または1の整数を表し、R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または-NH-(CH<sub>2</sub>)u-CHR<sup>7</sup>-(uは0または1の整数を表し、R<sup>7</sup>は水素原子、C

1-4アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す)、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル(これらの基は置換されていてもよい)を表す化合物、

(7)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIH)、式(IIII)、または式(IIJ)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(vii)(式中、Q13は、結合、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、Q14は、結合、 $-(CH_2)_v-CHR^8-$ (vは0または1の整数を表し、 $R^8$ は水素原子、C1-4アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(CH_2)_w-NR^9-$ (wは0または1の整数を表し、 $R^9$ は水素原子、C1-4アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または $-NH-(CH_2)_x-CHR^{10}-$ (xは0または1の整数を表し、 $R^{10}$ は水素原子、C1-4アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す。)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル(これらの基は置換されていてもよい)を表す化合物、

(8)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(III

e)、式 (III f)、式 (III g)、式 (III h)、式 (III i)、または式 (III j) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基 (viii) (式中、Q 15が、酸素原子により置換されていてもよい2個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基(更に好ましくはピペラジン環またはホモピペラジン環)を表し、yが1または2を表す)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル(これらの基は置換されていてもよい)を表す化合物、

(9)

H e tが式 (II a)、式 (II b)、または式 (II c) の単環性の複素環式基を表すか、あるいはH e tが式 (III a)、式 (III b)、式 (III c)、式 (III d)、式 (III e)、式 (III f)、式 (III g)、式 (III h)、式 (III i)、または式 (III j) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基 (ix) (式中、Q 16が、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、zが1または2を表す)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル(これらの基は置換されていてもよい)を表す化合物

が挙げられる。

本発明による式 (I) の化合物および式 (Ia) の化合物の好ましい例としては、また、

(10)

Het が式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいは Het が式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

X が基 (iv) (式中、R<sup>1</sup> が水素原子を表し、Q<sup>6</sup> が、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基を表し、Q<sup>7</sup> が、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>3</sup>- (p は0または1の整数を表し、R<sup>3</sup> は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q1</sub>-CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q2</sub>- (q<sub>1</sub> は0または1であり、q<sub>2</sub> は0であり、R<sup>4a</sup> は水素原子であり、R<sup>4b</sup> は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す) を表す) を表し、

Z が、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル (これらの基は置換されていてもよい) を表す化合物、

(11)

Het が式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいは Het が式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-

1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv) (式中、 $R^1$ が水素原子を表し、Q6が、酸素原子により置換されていてもよい1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、Q7が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$ は0または1の整数を表し、 $n2$ は0であり、 $R^{2a}$ は水素原子を表し、 $R^{2b}$ は、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)を表す)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル (これらの基は置換されていてもよい)を表す化合物、

(12)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv) (式中、 $R^1$ が水素原子を表し、Q6が、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$ および $n2$ が同一または異なってもよく0~3の整数を表し、 $R^{2a}$ が水素原子を表し、 $R^{2b}$ が水素原子または置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルを表す)を表す)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、イン



ドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(13)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv)（式中、R<sup>1</sup>が水素原子を表し、Q6が、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$ （n1およびn2が0であり、R<sup>2a</sup>が水素原子を表し、R<sup>2b</sup>が置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、カルボキシ基、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、シアノ基、 $-(C=O)-N(-R^{2c})(-R^{2d})$ （R<sup>2c</sup>およびR<sup>2d</sup>は式(I)で定義された内容と同義である）、または置換されていてもよいフェニルを表す）を表す）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(14)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-

1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv) (式中、 $R^1$ が水素原子を表し、Q6が、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$ が0~3の整数を表し、 $n2$ が0であり、 $R^{2a}$ および $R^{2b}$ がハロゲン原子を表す)を表す)を表し、

Zが、ハロゲン原子を表す化合物、

(15)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv) (式中、 $R^1$ が水素原子を表し、Q6が、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-NH-(CH_2)_q1-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_q2-$  ( $q1$ および $q2$ はそれぞれ0~2の整数を表し、 $R^{4a}$ は水素原子を表し、 $R^{4b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フランニル、ピリジル、ピベリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル (これらの基は置換されていてもよい)を表す化合物、

(16)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv)(式中、R<sup>1</sup>が水素原子を表し、Q<sub>6</sub>が結合を表し、Q<sub>7</sub>が結合を表す)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フランル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル(これらの基は置換されていてもよい)を表す化合物が挙げられる。

本発明による化合物の好ましい例としては、実施例1~322に記載された化合物が挙げられる。

本発明による化合物の特に好ましい例としては、下記の化合物が挙げられる(かっこ内の番号は実施例番号を表す)：

(20) N-[1-(4-ブロモフェニル)エチル]-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)ウレア、

(21) N-(1-ベンジル-3-ピペリジル)-N'(1H-5-インダゾリル)アミン、

(22) N-[1-(4-ブロモベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-イミダゾリル)アミン、

(80) N-(2,6-ジクロロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア、

(83) N-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-6-イソインドリル)ウレア、

(90) N-(2,6-ジフルオロベンジル)-N'-(1,3-ジオキソ-2,

- 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル) ウレア  
(95) N-(2,6-ジフルオロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル) ウレア、  
(102) N-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル) ウレア、  
(126) N-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル) アミン、  
(127) N-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル) アミン塩酸塩  
(128) N-(1H-5-インダゾリル)-N-(4-ピペリジル) アミン、  
(146) N-(1-ベンジルテトラヒドロ-1H-ピロリル)-N-(1H-5-インダゾリル) アミン、  
(164) N-[1-(4-フルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン、  
(221) メチル 2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ]-2-フェニルアセテート  
(227) N1-(2-フルオロエチル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド  
(240) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-3-ピペリジル] アミン  
(243) N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-プロピル-1,4-シクロヘキサジアミン  
(246) N1-(2-フルオロエチル)-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサジアミン  
(247) N1-シクロプロピル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサジアミン  
(248) N1-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサジアミン  
(259) N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-フェニルエチル-1,4

ーシクロヘキサンジアミン

(260) N1-(5-イソキノリル)-N4-プロピル-1, 4-シクロヘキサンジアミン

(261) N1-(2-フルオロエチル)-N4-(5-イソキノリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

(262) N1-シクロプロピル-N4-(5-イソキノリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

(273) N-(5-イソキノリル)-N-[1-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-3-ピペリジル] アミン

(281) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチルベンチル)-3-ピペリジル] アミン

(282) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3-ピペリジル] アミン

(286) N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-プロピル-4-ピペリジル) アミン

(287) N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(289) N-[1-(3-フルオロプロピル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(290) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-4-ピペリジル] アミン

(293) N-[1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(294) メチル 2-(3, 4-ジフルオロベンチル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ] アセテート

(298) N-(1H-5-インダゾリル)-N-{1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル]-3-ピペリジル} アミン

(300) N-[1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(318) N-(5-イソキノリル)-N-(1-プロピル-4-ビベリジル)アミン

(320) N-[1-(2-エチルブチル)-4-ビベリジル]-N-(5-イソキノリル)アミン

(322) N-[1-(3-フルオロプロピル)-4-ビベリジル]-N-(5-イソキノリル)アミン。

式(I)の化合物および式(Ia)の化合物の薬学上許容されうる塩としては、酸付加塩が挙げられる。酸付加塩としては塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、硝酸などの無機酸との塩、またはマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの有機酸との塩、リジン等のアミノ酸との塩、が挙げられる。これら酸付加塩は、常法に従って、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリとの反応によって対応する遊離塩基に変換できる。さらに、4級アンモニウム塩や、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなどの金属塩とすることもできる。

式(I)の化合物および式(Ia)の化合物の薬学上許容されうる溶媒和物としては水和物が挙げられる。

式(I)の化合物および式(Ia)の化合物には光学異性体、そのラセミ体またはシーストランズ異性体が存在しうるが、本発明による化合物はこれらすべてを包含する。これら異性体は常法により単離するか、各異性体原料を用いることによって製造することができる。

#### 化合物の製造

本発明による式(I)の化合物および式(Ia)の化合物は下記のスキーム1～11に従って製造できる。

Xが基(i)の化合物はスキーム1およびスキーム2に従って製造できる。

Xが基(ii)または基(iii)の化合物はスキーム3に従って製造できる。

Xが基(iv)の化合物はスキーム4、5、6、および7に従って製造できる。

Xが基(v)の化合物はスキーム8に従って製造できる。

Xが基(vi)の化合物はスキーム9に従って製造できる。

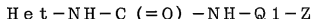
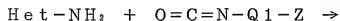
Xが基 (vii) の化合物はスキーム 10 に従って製造できる。

Xが基 (viii) の化合物はスキーム 11 に従って製造できる。

Xが基 (ix) の化合物はスキーム 11 に従って製造できる。

### スキーム 1

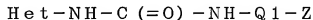
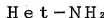
加熱



Xが基 (i) の化合物は、アミン誘導体  $\text{Het-NH}_2$  ( $\text{Het}$  は前記で定義した内容と同義である) を適当な溶媒中 (トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド等) において、イソシアネート誘導体  $\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{Q}1-\text{Z}$  ( $\text{Z}$  は前記で定義した内容と同義である) を加え、加熱することにより製造できる。適当なアニリン誘導体がない場合は、相当するニトロ体を接触還元することによってアニリン体を得ることができる。

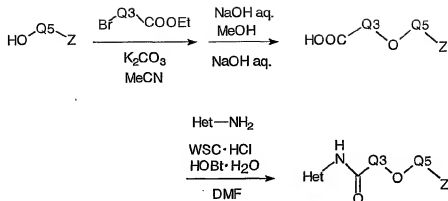
### スキーム 2

転位



カルボン酸誘導体  $\text{Z-Q}1-\text{COOH}$  ( $\text{Z}$  は前記で定義した内容と同義である) を適当な溶媒 (例えば、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド) 中にいて塩基 (例えば、トリエチルアミン) の存在下、アジ化ジフェニルフォスフォルルと反応させてイソシアネートを形成させる。得られたイソシアネートをアミノ誘導体  $\text{Het-NH}_2$  ( $\text{Het}$  は前記で定義した内容と同義である) と反応させることによりXが基 (i) の化合物を製造できる。適当なアニリン誘導体がない場合は、相当するニトロ体を接触還元することによってアニリン体を得ることができる。

## スキーム 3



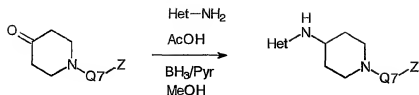
フェノール誘導体  $\text{Z}-\text{OH}$  ( $\text{Z}$  は前記で定義した内容と同義である) を塩基 (例えば、炭酸カリウム) の存在下、 $\text{Br}-\text{Q3}-\text{COOEt}$  ( $\text{Q3}$  は前記で定義した内容と同義である) (例えば、ブromo炭酸エチル) と反応させて加水分解しカルボン酸を得る。次いで、得られたカルボン酸を適当な溶媒 (例えば、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジメチルホルムアミド) 中、縮合剤を加えた後、アミノ誘導体  $\text{Het}-\text{NH}_2$  ( $\text{Het}$  は前記で定義した内容と同義である) と反応させることにより  $\text{X}$  が式 (iii) (式中、 $\text{Q4}$  が  $-\text{O}-$  を表す) の化合物を製造できる。

$\text{Q4}$  が  $-\text{NH}-$  または  $-\text{S}(=\text{O})\text{m}-$  である化合物は、アミノ誘導体  $\text{Het}-\text{NH}_2$  ( $\text{Het}$  は前記で定義した内容と同義である) と、カルボン酸誘導体  $\text{Z}-\text{Q5}-\text{Q4}-\text{Q3}-\text{COOH}$  ( $\text{Z}$  および  $\text{Q2}$  は前記で定義した内容と同義である) とを適当な溶媒 (例えば、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジメチルホルムアミド) 中、縮合剤の存在下反応させることにより製造できる。

$\text{X}$  が基 (ii) の化合物は、アミノ誘導体  $\text{Het}-\text{NH}_2$  ( $\text{Het}$  は前記で定義した内容と同義である) と、カルボン酸誘導体  $\text{Z}-\text{Q2}-\text{COOH}$  ( $\text{Z}$  および  $\text{Q2}$  は前記で定義した内容と同義である) とを適当な溶媒 (例えば、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジメチルホルムアミド) 中、縮合剤の存在下反応させることにより製造できる。

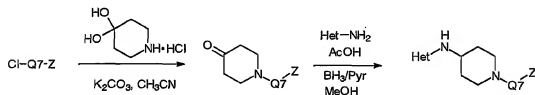


## スキーム 4



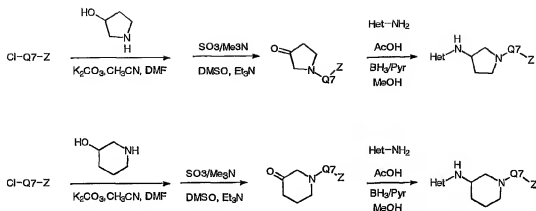
Xが基 (iv) (式中、Q 6 はピペリジンを表す) の化合物は、4-ピペリドン誘導体とアミノ誘導体  $\text{Het-NH}_2$  ( $\text{Het}$  は前記で定義した内容と同義である) (例えば、5-アミノインダゾール) とを、適当な溶媒 (例えば、メタノール) 中、酸により脱水縮合し、イミン形成後にボラン-ピリジン錯体にて還元することにより製造できる。

## スキーム 5



Xが基 (iv) (式中、Q 6 はピペリジンを表す) の化合物は、4-ピペリドン 1 水和物を塩基 (例えば、炭酸カリウム) の存在下、 $\text{Cl-Q7-Z}$  (Q 7 および Z は前記で定義した内容と同義である) (例えばベンジルクロライド) と反応させて N-ベンジル化し、アミノ誘導体  $\text{Het-NH}_2$  ( $\text{Het}$  は前記で定義した内容と同義である) (例えば、5-アミノインダゾール) を加え、酸にて脱水縮合し、イミン形成後にボラン-ピリジン錯体にて還元することにより製造できる。

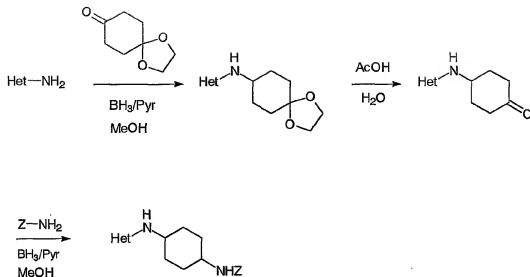
## スキーム 6



Xが基 (iv) (式中、Q 6はピロリルを表す) の化合物は、まず、(R) - (一) - 3-ピロリジノール塩酸塩に塩基 (例えば、炭酸カリウム) の存在下、C 1-Q 7-Z (Q 7およびZは前記で定義した内容と同義である) (例えばペンジクロライド) を作用させてN-ベンジル化し、トリエチルアミンを無水ジメチルスルホキシドに溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体を加え酸化することにより中間体を得、次いでこの中間体に対しアミノ誘導体 Het-NH<sub>2</sub> (Hetは前記で定義した内容と同義である) (例えば、5-アミノインドゾール) を作用させ、酸にて脱水縮合し、イミン形成後にボラン-ピリジン錯体にて還元することにより製造できる。

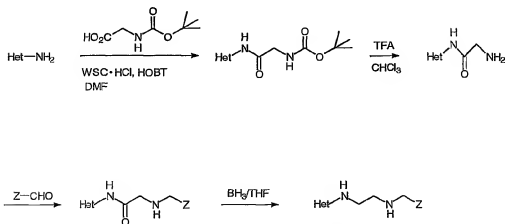
Xが基 (iv) (式中、Q 6はピベリジルを表す) の化合物も同様にして製造できる。

## スキーム 7



Xが基 (iv) (式中、Q 6はシクロヘキシルを表す) の化合物は、1, 4-シクロヘキサジノンモノエチレンケタールと、アミノ誘導体 $\text{Het-NH}_2$  ( $\text{Het}$ は前記で定義した内容と同義である) (例えば、5-アミノインダゾール) を適当な溶媒 (例えば、メタノール) に溶かし、酢酸にて脱水縮合しイミン形成させ、室温でボラン-ピリジン錯体で還元し中間体のアミノ体を得、次いで、アミノ体を酢酸-水に溶解し、70~100℃、好ましくは約80℃で攪拌しケトン体を得、更にこのケトン体に適当なアミノ体 $\text{Z-NH}_2$  ( $\text{Z}$ は前記で定義した内容と同義である) を作用させ、酸にて脱水縮合し、イミン形成後に適当な還元剤 (例えば、ボラン-ピリジン錯体) にて還元することにより製造できる。

### スキーム 8

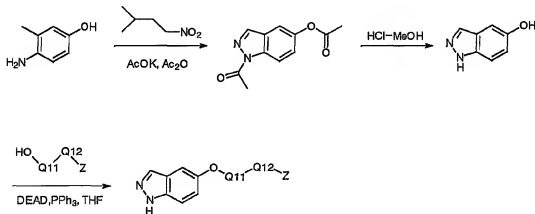


2-[ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ]酢酸と $\text{Het-NH}_2$  ( $\text{Het}$ は

前記で定義した内容と同義である) (例えば、5-アミノインダゾール) とを、ジメチルアミノピリジンおよびジメチルホルムアミドに溶解し、0~25℃、好ましくは約0℃でN-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジミド塩酸塩および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを加えた。反応混合物を室温で攪拌しアミド体を生成させる。

アミド体の保護基をトリフルオロ酢酸にて脱保護した後、ベンズアルデヒドを作用させ、酢酸にて脱水縮合し、イミン形成後、ソジウム トリアセトキシボロハイドライドにて還元しアミンとした後、ボラン-ピリジン錯体にてアミドを還元することによりXが基(v)(式中、Q8、Q10がメチレンを表し、Q9は-NH-を表す)の化合物を製造できる。Q8、Q10がメチレン以外を表す化合物も同様にして製造できる。

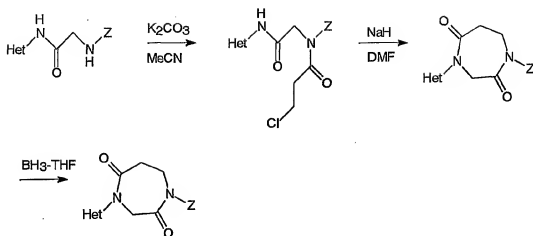
#### スキーム9



4-アミノ-m-クレゾールを酢酸カリウム存在下、無水酢酸をクロロベンゼンにけん濁させ、70~100℃、好ましくは約80℃で硝酸イソアミルを加え攪拌し、インダゾール骨格を形成する。得られた中間体を塩酸-メタノールに溶解し、好ましくは室温で攪拌し、脱アセチル化する。

これとHO-Q11-Q12-Z (例えば、1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン) およびトリフェニルホスフィンをテトラヒドロフランに溶解し、室温でジエチルアゾジカルボキシレートを作用させXが基(vi)の化合物を製造できる。スキームに記載された化合物以外の化合物は、Het-OHとHO-Q11-Q12-Zとを同様に反応させることにより製造できる。

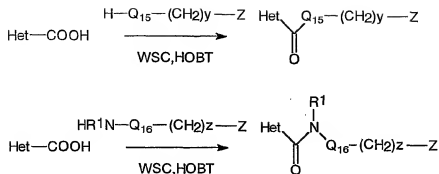
## スキーム 10



スキーム 8 で得られた最終生産物を適当な溶媒（例えば、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド）中において、塩基（例えば、炭酸カリウム）の存在下、3-クロロプロピオニルクロライドを作用させて三級アミンを精製する。得られた三級アミンを適当な溶媒（例えば、N，N-ジメチルホルムアミド）中において、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、70～100℃、好ましくは、80℃で攪拌し、閉環体を得る。得られた閉環体をテトラヒドロフランに溶解し、氷冷下（例えば、0～25℃、好ましくは0℃）にて、ボラン-テトラヒドロフラン錯体を加え、昇温し（例えば25～80℃、好ましくは、60℃）、還元することによりXが式(vii)である化合物を製造できる。

スキーム1～11において得られた化合物は、必要であれば、再結晶、クロマトグラフィー等により、反応混合物から分離、精製することができる。

## スキーム 11



カルボン酸誘導体：Het-COOHと、アミン誘導体：H-Q<sub>15</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-ZまたはHR<sup>1</sup>N-Q<sub>16</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-Zとを縮合剤の存在下反応させることにより、Xが基(viii)または基(ix)の式(I)の化合物を得ることができる。

## 化合物の用途

式(I)および式(Ia)の化合物はRhoキナーゼ阻害活性を有する(薬理試験例1参照)。従って、式(I)および式(Ia)の化合物はRhoキナーゼにより媒介される疾患の治療に用いることができる。Rhoキナーゼにより媒介される疾患としては、高血圧症、喘息(例えば、気管支喘息)、狭心症、脳血管攣縮、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、頻尿、癌、癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答、炎症、自己免疫疾患、脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染、慢性腎不全、慢性腎炎、糖尿病性腎症、IgA腎症、血栓形成に関連する疾患、リウマチ、勃起障害および線維症が挙げられる。

本発明によれば、式(Ia)の化合物を薬学上許容される担体とともに哺乳類に投与することを含んでなる、Rhoキナーゼにより媒介される疾患の治療方法が提供される。

本発明によればまた、Rhoキナーゼにより媒介される疾患の治療用薬剤の製造のための、式(Ia)の化合物の使用が提供される。

## 高血圧症、喘息等

Rhoは種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたRhoはROCK/Rhoキナーゼ、更にはアクチン系を介して、平滑

筋収縮において機能していることが明らかにされている (K.Kimura et al., Science, Vol.273, No.5272, pp245-248 (1996); Kureishi et al., J.Biol.Chem., Vol.272, No.19, p12257-60 (1997))。平滑筋収縮は高血圧症、狭心症、脳血管攣縮、喘息、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、勃起障害、頻尿等の病態に深く関与している (例えば、高血圧: AP.Samlyo et al., Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., Vol.134, pp209-34 (1999)、狭心症: Shimokawa et al., Cardiovasc.Res., Vol.43, No.4, pp1029-39 (1999); Satoh, H., & Kawahara, K.: Jpn. J. Pharmacol., 79 (suppl) : 211P, 1999、脳血管攣縮: 佐藤元彦、貝淵弘三、: 第57回日本脳外科学会総会抄録集: 153, 1998; N. Ono et al., Pharmacol. Ther., Vol.82, No.2-3, pp123-31 (1991); Shimokawa et al., Cardiovasc.Res., Vol.43, No.4, pp1029-39 (1999)、勃起障害: Andersson, K. E. & Stief, C. G. & World J. Urol. 15, 14-20 (1997))。

高血圧症に関しては、ROCK/Rhoキナーゼ阻害剤は、自然発症性高血圧ラット (SHR)、二腎性高血圧ラット、および食塩 Deoxycorticosterone acetate ラット (DOCA ラット) において降圧作用を有する (Uehata, M., Ishizaki, T. et al.: Nature, 389: 990-994, 1997)。

また、喘息に関しては、ROCK/Rhoキナーゼ阻害剤は、摘出気管支や気管支喘息モデル動物において、気管支拡張作用および抗喘息作用を有する (WO 93/05021、WO 95/28387)。また、Rhoキナーゼ阻害剤は、気管支喘息モデルにおいて、アセチルコリン吸入による気管支抵抗上昇を用量依存的に抑制し、in vitro においてヒト末梢血好酸球における PAF による chemotaxis を濃度依存的に抑制する (飯塚邦彦: アレルギー, 47: 943, 1998、飯塚邦彦、吉井明弘: 日本呼吸器学雑誌, 37: 196, 1999)。また、Rhoキナーゼは白血球の遊走にも関与している。

勃起障害に関しては、ROCK/Rhoキナーゼ阻害剤は、in vitro においてラット陰茎海綿体の弛緩作用を有し、in vitro においてラット陰茎海綿体圧の上昇作用を有する (Kanchan Chitaley et al., Nature Medicine, Vol.7, No.1, 119-122 (2001))。

実際、本発明の式 (I) および式 (Ia) の化合物は白血球遊走阻害作用および血圧低下作用を有する (薬理試験例2および5参照)。

従って、本発明の式 (I) および式 (Ia) の化合物は高血圧症、喘息 (例えば、気管支喘息)、狭心症、脳血管攣縮、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、勃起障害および頻尿等の治療に用いることができる。

#### 癌、癌転移等

Rho は種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化され

たRhoはROCK/Rhoキナーゼ、更にはアクチン系を介して、細胞運動、細胞接着、細胞の形質変化（アクチンストレスファイバー形成）、細胞分裂制御（細胞質分裂の亢進や遺伝子転写活性化）、細胞増殖、発ガンや癌浸潤の亢進等の細胞現象の分子スイッチとして機能している（P.Keely et al., Trends Cell Biol.Vol.8, No.3,pp101-6(1998);K.Itoh et al., Nat. Med., Vol5, No.2, pp221-5(1999)）。

細胞運動は癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答等に重要な役割を有し、細胞接着は癌の転移、炎症、自己免疫疾患、細胞の形態変化は脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染等に深く関与しており、細胞増殖は癌、動脈硬化等に深く関与している（実験医学 Vol.17, No.7(1999)）。

特に、細胞の悪性化と癌の転移・浸潤に関しては、Rhoは細胞の形態制御に加えて増殖、特に細胞周期のG1期からS期進行に関与している（Yamamoto, M., Marui, N., Oncogene, 8 : 1449-1455, 1993）。また、Dblなどの癌遺伝子がRhoファミリーのGDP - GTP交換因子であることが発見された（Hart, M.J., Eva, A., Nature, 354 : 311-314, 1991）。また、Rasの情報伝達の下流でRacやRhoが活性化されることが明らかとなった（Ridley, A. J. & Hall, A. : Cell, 70 : 401-410, 1992）。また、RacやRhoがRasの下流にあってRasによる細胞の悪性化に関与している可能性が報告されている（Qui, R. G., Chen, J., et al. : Nature, 374 : 457-459, 1995, Qui, R. G., Chen, J., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92 : 11781-11785, 1995, Khosravi-Far, R., Soltski, P. A., : Mol. Cell. Biol., 15 : 6443-6453, 1995）。また、ROCK/Rhoキナーゼ阻害剤（Y-27632）によりRhoからROCKへの経路が悪性化に関与していることが証明された（Sahai, E., Ishizaki, T., : Curr. Biol., 9 : 136-145, 1999）。

また癌浸潤における細胞運動においては、白血球同様、運動装置であるアクチン系とそれを制御する細胞内シグナル伝達系により調整されており、Rhoファミリータンパク質は細胞骨格タンパク質を調節し、細胞の形態変化、接着、運動、分裂、転写調節等の多彩な細胞機能を制御していることが種々の細胞系で報告されている（K.Itoh et al., Nat. Med., Vol.5, No.2, pp221-5(1999);P.Keely et al., Trends Cell Biol.Vol.8, No.3,pp101-6(1998)）。



更に、Rhoの下流のROCKがアクチン系系の活性化を介して浸潤運動を制御していることも報告されている(Yoshioka, K., Matsumura, F., : J. Biol. Chem., 273 : 5146-5154, 1998)。ROCK/Rhoキナーゼ阻害剤(Y-27632)によりRhoからROCKへの経路を制御することでこれらの浸潤運動が抑制されることが示されている(Itoh, K., Yoshioka, K., : Nature Med., 5 : 221-225, 1999)。

従って、本発明の式(I)および式(Ia)の化合物は癌、癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答、炎症、自己免疫疾患、脳機能障害、骨粗鬆症、および細菌の感染の治療に用いることができる。

#### 腎疾患

Rho GDIノックアウトマウスにおいて腎臓障害が認められた(Oncogene, 1999; 18(39):5373-80)。

また前記のように、Rhoは種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたRhoはROCK/Rhoキナーゼ、更にはアクチン系系を介して、細胞接着や白血球の遊走に関与している。細胞接着や白血球の遊走は炎症、特に腎炎、に関与している(藤本修, 貝淵弘三, 日本内科学会雑誌, 1999; 88(1); 148-54)。

更に、RhoはHGF、酸化LDL、血小板、あるいはNa-H交換を介して腎炎に関与している(Mol. Cell. Biol. 1995; 15(2):1110-22; J. Biol. Chem. 1999; 274(43):30361-4; J. Biol. Chem., 1999; 274(40):28293-300; EMBO J., 1998; 17(16):4712-22)。

実際、本発明の式(I)および式(Ia)の化合物は蛋白尿改善作用を有する(薬理試験例3および4参照)。

従って、本発明の式(I)および式(Ia)の化合物は、慢性腎不全、慢性腎炎、糖尿病性腎症、およびIGA腎症の治療に用いることができる。

#### 炎症、血栓の形成と関連する疾患等

Rhoは種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたRhoはRhoキナーゼ、更にはアクチン系系を介して、血小板凝集、白血球の凝集や白血球の遊走等の細胞現象の分子スイッチとして機能していることが明らかにされている(K. Naka et al., Blood, Vol. 90, No. 10, pp3736-42(1997))。血小板凝集、白血球の凝集、白血球の遊走は血栓、炎症、線維化等に深く関与し

ている。

実際、式 (I) および式 (I a) の化合物は白血球遊走阻害活性を有する (薬理試験例 2 参照)。

従って、本発明の式 (I) および式 (I a) の化合物は、炎症、喘息、血栓形成に関連する疾患 (例えば、心筋梗塞、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症、血栓閉塞症、汎発性血管凝固症候群)、リウマチ、および線維症の治療に用いることができる。

本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、経口および非経口 (例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与) のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型に処方できる。

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、丸剤、トローチ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤 (液剤、懸濁剤等)、吸入剤、坐剤、経皮吸収剤 (例えば、テープ剤)、軟膏剤、点眼剤、眼軟膏等などが挙げられる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、溶解補助剤等を用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースが、崩壊剤としては例えばデンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンが、滑沢剤としては、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油がそれぞれ挙げられる。

固体制剤とする場合は、添加剤、たとえば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、D-マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トランガム類、アラビアゴム類、ゼ

ラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、リン酸カルシウム、ソルビトール、グリシン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が用いられる。さらに錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、たとえば糖衣錠。腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

半固体製剤とする場合は、動物性油脂（オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油等）、鉱物性油脂（ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィン等）、ロウ類（ホホバ油、カルナバロウ、ミツロウ等）、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル（ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸等）等を用いることができる。これら市販品の例としては、ウイテプゾール（ダイナミッドノーベル社製）、ファーマゾール（日本油脂社製）等が挙げられる。

液体製剤とする場合は、添加剤、たとえば塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコール等を用いることができる。注射剤とする場合は、無菌の水溶液、たとえば生理食塩水、等張液、油性液、たとえばゴマ油、大豆油が用いられる。また、必要により適当な懸濁化剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤、たとえば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等を併用してもよい。

点眼剤とする場合は水生液剤または水溶液が用いられ、特に、無菌の注射用水溶液を用いることができる。この点眼用液剤には緩衝剤（刺激軽減のためホウ酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤等が好ましい）、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘調剤、キレート剤、pH調整剤（pHは通常約2～8.5に調整することが好ましい）、芳香剤のような各種添加剤を適宜添加してもよい。

医薬組成物中の本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.1～100重量%、好ましくは、1～50重量%程度である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば1～500mg程度であり、これ

を1日1回または数回に分けて投与することができる。

### 実施例

本発明を以下の例により詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1: N-(4-ビリジル) - N'-(2, 4, 6-トリクロロフェニル) ウレア

4-アミノビリジン (500 mg, 3.56 mmol) と 2, 4, 6-トリクロロフェニルイソシアネイト (503.6 mg, 3.56 mmol, 1.0 mol eq.) をトルエンに溶かし、110℃にて3時間撹拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、エーテルにて洗浄し、無色結晶の表題化合物 (819 mg, 86.6%) を得た。

MS  $m/z$  : 315  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.43 (2H, dd,  $J=1.7, 4.9$  Hz), 7.62 (2H, s), 8.35 (2H, dd,  $J=1.7, 4.9$  Hz), 8.48 (1H, s), 9.45 (1H, s)。

#### 実施例2: N1-(4-ビリジル) - 2-(2, 6-ジプロモ-4-フルオロフェノキシ) アセタミド

2, 6-ジプロモ-4-フルオロフェノール (1 g, 3.70 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (614.4 mg, 4.44 mmol) とプロム酢酸メチル (0.4 ml, 4.08 mmol) を加え、80℃にて3時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80℃にて1時間撹拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリ

カゲル、クロロホルム]にて精製後、無色結晶の表題化合物(1.12g, 87.6%)を得た。

MS  $m/z$  : 266  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.59 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.30 (1H, s)。

カルボキシル体(191.6mg, 0.58mmol)のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン(50mg, 0.53mmol)とWSC $\cdot$ HCl(126.2mg, 0.64mmol)ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O(86.1mg, 0.64mmol)を加え、室温にて4時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、無色結晶の表題化合物(122.4mg, 86.6%)を得た。

MS  $m/z$  : 404  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.66 (2H, s), 7.34 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.58 (2H, dd,  $J=1.7, 4.6\text{ Hz}$ ), 8.57 (2H, dd,  $J=1.5, 4.9\text{ Hz}$ )。

### 実施例3: N1-(4-ピリジル)-2-(2,6-ジクロロフェノキシ)アセタミド

2,6-ジクロロフェノール(1g, 6.13mmol)のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム(1.02g, 7.36mmol)とブロム酢酸メチル(1.12g, 6.75mmol)を加え、80℃にて3時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム]にて精製後、無色結晶のエステル体を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80℃にて1時間撹拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて

乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色結晶のカルボキシル体（1.08g、79.4%）を得た。

カルボキシル体（129.1mg, 0.58mmol）のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン（50mg, 0.53mmol）とWSC・HCl（118.8mg, 0.60mmol）ならびにHOBt・H<sub>2</sub>O（86.1mg, 0.60mmol）を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、無色結晶の表題化合物（15.5mg、10.0%）を得た。  
MS m/z : 297 <sup>1</sup>H-NMR δ: 3.74 (2H, d, J=2.7Hz, CH<sub>2</sub>), 7.24-7.30 (3H, m, Ar-H)。

実施例4: N1-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドル)-2'--(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)アセタミド

2,6-ジクロロ-4-フルオロフェノールのアセトニトリル溶液に炭酸カリウムとブロム酢酸メチルを加え、80℃にて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色結晶を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80℃にて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色結晶のカルボキシル体を得た。

カルボキシル体（162.1mg, 0.68mmol）のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノフタルイミド（100mg, 0.62mmol）とWSC・

HCl (146.5 mg, 0.74 mmol) ならびに HOBt · H<sub>2</sub>O (100 mg, 0.74 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (40.1 mg, 17.0%) を得た。  
MS m/z : 383 <sup>1</sup>H-NMR δ: 4.68 (2H, s), 7.61 (2H, dd, J=1.2, 8.3 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.01 (1H, dd, J=1.7, 8.1 Hz), 8.01 (1H, dd, J=1.7, 8.1 Hz), 8.23 (1H, d, J=2.0 Hz), 10.70 (1H, s), 11.25 (1H, s)。

実施例5: N1-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドル)-2'-(2,6-ジクロロフェノキシ)アセタミド

2,6-ジクロロフェノールのアセトニトリル溶液に炭酸カリウムとブロム酢酸メチルを加え、80℃にて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80℃にて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶のカルボキシル体を得た。

カルボキシル体 (149.9 mg, 0.68 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノフタルイミド (100 mg, 0.62 mmol) とWSC · HCl (146.5 mg, 0.74 mmol) ならびに HOBt · H<sub>2</sub>O (100 mg, 0.74 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、無色結晶の表題化合物（63.7mg、28.3%）を得た。

MS  $m/z$  : 365  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.71 (2H, s), 7.24 (1H, t,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, dd,  $J=2.0, 8.1\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 10.70 (1H, s), 11.245 (1H, s)。

実施例6: N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-N'-(2,4,6-トリクロロフェニル)ウレア

5-アミノフタルイミド（100mg, 0.62mmol）と2,4,6-トリクロロフェニルイソシアネイト（150.9mg, 0.68mmol）をトルエンに溶かし、110℃にて4時間撹拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物（143.0mg、60.4%）を得た。

MS  $m/z$  : 384  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.74 (2H, d,  $J=20.0\text{ Hz}$ ), 7.77 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.69 (1H, s), 11.13 (1H, s)。

実施例7: N1-(4-ピリジル)-(E)-3-(2,6-ジクロロフェニル)-2-アプロベンアミド

2,6-ジクロロシンナミックアシッド（126.8mg, 0.58mmol）のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン（50mg, 0.53mmol）とWSC $\cdot$ HCl（126.3mg, 0.58mmol）ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O（500mg, 0.58mmol）を加え、室温にて4時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、無色結晶の表題化合物（81.9mg、52.6%）を得た。



MS  $m/z$  : 293.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 6.94 (1H, d,  $J=16$ . 1 Hz), 7.32 (1H, t,  $J=8$ . 1 Hz), 7.48 (2H, d,  $J=8$ . 1 Hz), 7.75 (2H, dd,  $J=1$ . 5, 4.9 Hz), 7.86 (1H, d,  $J=16$ . 1 Hz), 8.42 (2H, dd,  $J=1$ . 7, 4.9 Hz)。

実施例8 : N-(2, 6-ジフルオロフェニル)-N'-(4-ピリジル) ウレ  
ア

4-アミノピリジン (100mg, 1.06mmol) と 2, 6-ジフルオロフェニルイソシアネイト (181.3mg, 1.17mmol) をトルエンに溶かし、110°Cにて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物 (249.3mg, 94.3%) を得た。

MS  $m/z$  : 249.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 6.95 (1H, d,  $J=8$ . 3 Hz), 6.97 (1H, d,  $J=8$ . 1 Hz), 7.19 (1H, t,  $J=8$ . 3 Hz), 7.48 (2H, dd,  $J=1$ . 5, 5.1 Hz), 8.31 (2H, dd,  $J=1$ . 5, 4.9 Hz)。

実施例9 : N-(2, 6-ジクロロフェニル)-N'-(4-ピリジル) ウレ  
ア

4-アミノピリジン (100mg, 1.06mmol) と 2, 6-ジクロロフェニルイソシアネイト (219.7mg, 1.17mmol) をトルエンに溶かし、110°Cにて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物 (262.2mg, 87.5%) を得た。

MS  $m/z$  : 282.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 7.20 (1H, t,  $J=7$ . 8 Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8$ . 3 Hz), 7.49 (2H, dd,  $J=1$ . 7, 4.9 Hz), 8.31 (2H, dd,  $J=1$ . 5, 5.1 Hz)。

実施例10 : N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N'-(4-ピリ  
ル) ウレ

4-アミノピリジン (100mg, 1.06mmol) と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアネイト (216.0mg, 1.06mmol) をトルエ

ンに溶かし、110℃にて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物(94.3mg、29.9%)を得た。

MS  $m/z$  : 297.  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz)  $\delta$ : 1.21 (12H, s), 3.16-3.22 (2H, m), 7.19 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.30 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J=6.1$  Hz), 8.30 (2H, d,  $J=6.1$  Hz)。

実施例11: N-(4-メトキシフェニル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン(100mg, 1.06mmol)と4-メトキシフェニルイソシアネイト(158.5mg, 1.06mmol)をトルエンに溶かし、110℃にて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物(223.7mg、86.4%)を得た。

MS  $m/z$  : 243.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.77 (3H, s), 6.87 (2H, dd,  $J=2.1, 6.8$  Hz), 7.32 (2H, dd,  $J=2.1, 6.8$  Hz), 7.50 (2H, dd,  $J=1.5, 5.1$  Hz), 8.30 (2H, dd,  $J=1.5, 5.1$  Hz)。

実施例12: N-(2,4-ジクロロフェニル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン(100mg, 1.06mmol)と2,4-ジクロロフェニルイソシアネイト(219.7mg, 1.17mmol, 1.1eq.)をトルエンに溶かし、110℃にて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物(279.6mg、93.3%)を得た。

MS  $m/z$  : 282  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.31 (1H, dd,  $J=2.4, 9.0$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.53 (2H, dd,  $J=1.7, 4.9$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.33 (2H, dd,  $J=1.7, 4.9$  Hz)。

実施例13: N-(2,6-ジクロロフェニル)-N'-(1H-5-インダゾ

リル) ウレア

5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol) と 2,6-ジクロロフェニルイソシアネート (155.3 mg, 0.83 mmol, 1.1 eq.) をトルエンに溶かし、110℃にて4時間撹拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、紫色結晶の表題化合物 (232.6 mg, 96.5%) を得た。

MS m/z : 321 <sup>1</sup>H-NMR δ: 7.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.7, 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J=1.7, 8.8 Hz), 7.96 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.86 (1H, s)。

実施例 14: N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(2,6-ジクロロフェノキシ) アセタミド

2,6-ジクロロフェノールのアセトニトリル溶液に炭酸カリウムとブrom酢酸メチルを加え、80℃にて3時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80℃にて1時間撹拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶のカルボキシル体を得た。

カルボキシル体 (182.6 mg, 0.83 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol) とWSC・HCl (178.4 mg, 0.90 mmol) ならびにHOBt・H<sub>2</sub>O (121.8 mg, 0.90 mmol) を加え、室温にて4時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、無色結晶の表題化合物（198.5mg、78.7%）を得た。

MS  $m/z$  : 336  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.64 (2H, s), 7.23 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, dd,  $J=1.7, 9.0\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, s), 8.17 (1H, s), 10.06 (1H, s), 13.00 (1H, s)。

実施例 15: N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェノキシ)アセタミド

2,6-ジクロロ-4-フルオロフェノールのアセトニトリル溶液に炭酸カリウムとブロム酢酸メチルを加え、80℃にて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色結晶を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80℃にて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色結晶のカルボキシル体を得た。

カルボキシル体（197.4mg, 0.83mmol）のジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール（100mg, 0.75mmol）とWSC・HCl（178.4mg, 0.90mmol）ならびにHOBt・H<sub>2</sub>O（121.8mg, 0.90mmol）を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、

水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、無色結晶の表題化合物（210.2mg、79.1%）を得た。

MS  $m/z$  : 354  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.62 (2H, s), 7.49 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=1.7, 8.8\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, s), 7.61 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.16 (1H, s), 10.06 (1H, s), 12.99 (1H, s)。

実施例16: N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(2,4,6-トリクロロフェノキシ)アセタミド

2,4,6-トリクロロフェノールのアセトニトリル溶液に炭酸カリウムとブロム酢酸メチルを加え、80℃にて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色結晶のエステル体を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80℃にて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色結晶のカルボキシル体を得た。

カルボキシル体（105.4mg、0.41mmol）のジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール（50mg、0.38mmol）とWSC $\cdot$ HCl（89.2mg、0.45mmol）ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O（60.9mg、0.45mmol）を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、無色結晶の表題化合物（210.2mg、79.1%）を得た。

ール]にて精製後、無色結晶の表題化合物(75.1mg、54.1%)を得た。  
MS  $m/z$  : 370  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.65 (2H, s), 7.49 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=1.7, 8.8\text{Hz}$ ), 7.75 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.15 (1H, s), 10.08 (1H, s), 12.99 (1H, s)。

実施例17: N1-(4-ビリジル)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)スルファニル]アセタミド

2,6-ジクロロチオフェノール(300mg, 1.68mmol)のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム(277.8mg, 2.01mmol)とブロム酢酸メチル(0.2ml, 1.84mmol)を加え、80℃にて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム]にて精製後、無色結晶のエステル体を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液(500mg, 3.56mmol)を加え、外温80℃にて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム]にて精製後、無色結晶のカルボキシル体(360.2mg、86.6%)を得た。

カルボキシル体(50mg, 0.53mmol)のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノビリジン(138.5mg, 0.58mmol)とWSC $\cdot$ HCl(118.8mg, 0.60mmol)ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O(86.1mg, 0.60mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、薄黄色結晶の表題化合物(26.4mg、15.9%)を得

た。

MS  $m/z$  : 313  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.74 (2H, d,  $J=2.7$ , CH2), 7.24-7.30 (3H, m, Ar-H)。

実施例 18: N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

2-クロロ-6-フルオロ安息香酸 (100 mg, 0.57 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォル (0.15 ml, 0.69 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (0.1 ml, 0.69 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分撹拌した。

その後、4-アミノピリジン (64.7 mg, 0.69 mmol, 1.2 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (101.5 mg, 66.6%) を得た。

MS  $m/z$  : 265.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 6.08 (2H, d,  $J=5.3$  7 Hz), 6.73 (1H, t,  $J=5.37$ ), 7.34 (2H, dd,  $J=1.58, 4.88$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=1.22, 7.32$ ), 7.51 (2H, d,  $J=7.81$ ), 8.28 (2H, dd,  $J=1.71, 4.88$ ), 8.84 (1H, s)。

実施例 19: N-シクロヘキシル-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン (100 mg, 1.06 mmol) とシクロヘキシルイソシアネイト (146.3 mg, 1.17 mmol) をトルエンに溶かし、110°Cにて4時間撹拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物 (216 mg, 92.8%) を得た。

MS  $m/z$  : 219  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.13-1.36 (5H, m), 1.52-1.55 (1H, m), 1.63-1.68 (2H, m), 1.78-1.82 (2H, m), 3.42-3.51 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.86 (1H, s)。

実施例 20: N-[1-(4-プロモフェニル)エチル]-N'-(1,3-ジ

オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル) ウレア

4-アミノフタルイミド (100mg, 0.62mmol) と 4-ブロモフェニルエチルイソシアネイト (153.4mg, 0.68mmol, 1.0 eq.) をトルエンに溶かし、110℃にて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物 (62.5mg, 26.1%) を得た。

MS  $m/z$  : 388.  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz)  $\delta$ : 1.21 (12H, s), 3.16-3.22 (2H, m), 7.19 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.30 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J=6.1$  Hz), 8.30 (2H, d,  $J=6.1$  Hz)。

実施例 21: N-(1-ベンジル-3-ピペリジル)-N(1H-5-インダゾリル) アミン

N-ベンジル-3-ピペリドン (186.5mg, 0.83mmol) に、5-アミノインダゾール (100mg, 0.75mmol) を加え、酢酸 (一滴) を加え室温にて5分間攪拌した。メタノールを溶媒として氷冷下、ボランピリジンコンプレックス (0.08ml, 0.83mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (178.7mg, 77.7%) を得た。

MS  $m/z$  : 306.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.40-1.60 (3H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.10-2.50 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.16-3.22 (2H, m), 6.75 (2H, dd,  $J=2.4, 11.2$  Hz), 7.15-7.28 (10H, m), 7.78 (1H, d,  $J=0.7$  Hz)。

実施例 21 の化合物の塩の形成

実施例 21 の化合物を塩酸-メタノールに溶かし、室温で18時間放置した後



析出した白色沈殿を濾取し、氷浴で冷やしたメタノールで洗浄し、減圧下乾燥し、表題化合物を得た。

実施例 22 : N-[1-(4-ブロモベンジル)-4-ビペリジル]-N-(1H-5-イミダゾリル) アミン

4-ビペリドン・1水和物・塩酸塩 (100 mg, 0.65 mmol) と 4-ブロモベンジルブロマイド (162.7 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (180 mg, 1.30, 2.0 eq.) を加え、室温にて 17 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール (69.33 mg, 0.52 mmol, 0.8 eq.) を加え、酢酸 (一滴) を加え室温にて 5 分間攪拌した。氷冷下、ボランピリジンコンプレックス (0.8 ml, 0.78 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (131.2 mg, 52.4%) を得た。

MS m/z : 385. <sup>1</sup>H-NMR δ: 1.43-1.46 (2H, m), 2.02 (2H, d, J=12.0 Hz), 2.12 (2H, t, J=9.0 Hz), 2.79 (1H, d, J=9.0 Hz), 2.82 (1H, s), 3.23-3.28 (1H, m), 3.43 (2H, s), 6.73 (2H, dd, J=2.2, 7.8 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.19 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J=1.0, 9.5 Hz), 7.38 (2H, dd, J=1.8, 6.6 Hz), 7.80 (1H, d, J=1.0 Hz)。

実施例 23 : N-[1-(3-ブロモベンジル)-4-ビペリジル]-4-(1H-5-イミダゾリル) アミン

4-ビペリドン・1水和物・塩酸塩 (100 mg, 0.65 mmol) と 3-プロモベンジルプロマイド (162.7 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (180 mg, 1.30, 2.0 eq.) を加え、室温にて17時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール (69.33 mg, 0.52 mmol, 0.8 eq.) を加え、酢酸 (一滴) を加え室温にて5分間撹拌した。氷冷下、ボランピリジンコンプレックス (0.8 ml, 0.78 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて4時間撹拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (47.6 mg, 20.0%) を得た。

MS  $m/z$  : 385.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.18-2.25 (4H, m), 3.14 (2H, t,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 3.59 (2H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 3.88-4.00 (1H, m), 4.32 (2H, s), 7.45-7.53 (3H, m), 7.64 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ )。

実施例 24 : N1-(4-ビリジル)-2-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェノキシ) アセタミド

2,6-ジクロロ-4-フルオロフェノール (2.0 g, 11.05 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (1.83 g, 13.26 mmol, 1.2 eq.) とプロム酢酸メチル (1.69 g, 11.05 mmol, 1.0 eq.) を加え、80℃にて1時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

白色結晶のエステル体 (2.66 g, 95.2%) を得た。

エステル体 (2.66 g, 10.51 mmol) のエタノール溶液に 5% 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、外温 80℃ にて 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5% 塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のカルボキシル体 (2.31 g, 92.0%) を得た。

カルボキシル体 (1.0 g, 4.18 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に 4-アミノピリジン (393 mg, 4.18 mmol, 1.0 eq.) と WSC·HCl (964 mg, 5.02 mmol, 1.2 eq.) ならびに HOBT·H<sub>2</sub>O (678 mg, 5.02 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて 3 時間半攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (155 mg, 11.8%) を得た。

MS m/z : 314. <sup>1</sup>H-NMR δ: 4.63 (2H, s), 7.15 (2H, d, J=7.81 Hz), 7.59 (2H, dd, J=1.59, 4.76 Hz), 8.57 (2H, dd, J=1.46, 4.88 Hz), 8.77 (1H, s)。

#### 実施例 25 : N1-(4-ピリジル)-2-(2,4-ジクロロフェニル) アセタミド

2,4-ジクロロフェニル酢酸 (500 mg, 2.44 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に 4-アミノピリジン (230 mg, 2.44 mmol, 1.0 eq.) と WSC·HCl (470 mg, 2.44 mmol, 1.0 eq.) ならびに HOBT·H<sub>2</sub>O (330 mg, 2.44 mmol, 1.0 eq.) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、表題化合物（54 mg、7.9%）を得た。

MS  $m/z$  : 280.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.30 (1H, d,  $J=1.9$  5 Hz), 7.31 (1H, s), 7.39 (1H, d, 1.95), 7.47 (2H, d,  $J=6.21$ ), 7.78 (1H, s), 8.46 (2H, d,  $J=6.10$ )。

実施例 26: エチル 3, 5-ジクロロ-4-〔2-オキシ-2-(4-ビリジルアミノ)エトキシ〕ベンゾエイト

3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ安息香酸エチル（1.5 g, 6.38 mmol）のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム（1.06 g, 7.66 mmol, 1.2 eq.）とブロム酢酸メチル（0.98 g, 6.38 mmol, 1.0 eq.）を加え、80℃にて1時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。白色結晶のエステル体（1.88 g、96.0%）を得た。

エステル体（1.88 g, 6.12 mmol）のエタノール溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）を加え、外温80℃にて1時間撹拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶の表題化合物のカルボキシル体（750 mg、43.9%）を得た。

カルボキシル体（750 mg、2.69 mmol）のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノビリジン（266 mg, 2.82 mmol, 1.05 eq.）とWSC $\cdot$ HCl（542 mg, 2.82 mmol, 1.05 eq.）ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O（381 mg, 2.82 mmol, 1.05 eq.）を加え、室温にて15時間半撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。中間体（180 mg、19.6%）を結晶として得た。

中間体（50 mg、0.15 mmol）のジメチルホルムアミド溶液に炭酸カ

リウム (24 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq.) とヨウ化エチル (27 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq.) を加え、外温 80°C にて 3 時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査を TLC プレバート [クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (5 mg, 9.2%) を得た。

MS  $m/z$  : 369.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.40 (2H, q,  $J=7.08$  Hz), 4.72 (2H, s), 7.60 (2H, d,  $J=6.10$  Hz), 8.05 (2H, s), 8.58 (2H, d,  $J=5.85$  Hz), 8.84 (1H, s)。

実施例 27: N1-(4-ピリジル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル) アセタミド

2,6-ジフルオロフェノール (1.0 g, 7.69 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (1.40 g, 9.22 mmol, 1.2 eq.) とブrom酢酸メチル (1.18 g, 7.69 mmol, 1.0 eq.) を加え、80°C にて 1 時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。白色結晶のエステル体 (1.31 g, 98.5%) を得た。

エステル体 (1.31 g, 7.53 mmol) のエタノール溶液に 5% 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、外温 80°C にて 1 時間撹拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5% 塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のカルボキシル体 (1.39 g, 98.2%) を得た。

カルボキシル体 (1.39 g, 7.39 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に 4-アミノピリジン (700 mg, 7.39 mmol, 1.0 eq.) と WSC $\cdot$ HCl (1.70 g, 8.87 mmol, 1.2 eq.) ならびに H

O<sub>2</sub>Bt · H<sub>2</sub>O (1.20 g, 8.87 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて3時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (107 mg, 5.4%) を得た。

MS m/z : 264. <sup>1</sup>H-NMR δ: 4.84 (2H, s), 7.11-7.17 (3H, m), 7.60 (2H, dd, J=1.59, 4.76 Hz), 8.44 (2H, dd, J=1.46, 4.88 Hz), 10.48 (1H, s)。

実施例28: N1-(4-ビリジル)-2-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)アセタミド

2,4,6-トリフルオロフェノール (2.0 g, 13.50 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (2.12 g, 16.21 mmol, 1.2 eq.) とブロム酢酸メチル (2.07 g, 13.50 mmol, 1.0 eq.) を加え、80℃にて1時間半撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。白色結晶のエステル体 (2.76 g, 92.9%) を得た。

エステル体 (2.76 g, 12.55 mmol) のエタノール溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、外温80℃にて1時間撹拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のカルボキシル体 (2.15 g, 83.3%) を得た。

カルボキシル体 (1.0 g, 4.85 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノビリジン (457 mg, 4.85 mmol, 1.0 eq.) と WSC · HCl (1.12 g, 5.83 mmol, 1.2 eq.) ならびに HO<sub>2</sub>Bt · H<sub>2</sub>O (0.79 g, 5.83 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温に

て3時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、無色結晶の表題化合物(73mg、5.4%)を得た。

MS  $m/z$  : 282.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.80 (2H, s), 7.27 (2H, t,  $J=9.03\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, dd,  $J=1.59$ , 4.76 Hz), 8.44 (2H, dd,  $J=1.57$ , 4.77 Hz), 10.47 (1H, s)。

実施例29: N1-(4-ビリジル)-2-(2,6-ジフルオロ-4-プロピオニルフェノキシ)アセタミド

3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシプロピオフェノール(400mg, 2.15mmol)のDMF溶液に水素化ナトリウム(77mg, 3.22mmol, 1.5 eq.)とプロム酢酸メチル(329mg, 2.15mmol, 1.0 eq.)を加え、80℃にて1時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、無色結晶のエステル体(390mg、70.4%)を得た。

エステル体(390mg, 1.51mmol)のエタノール溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、外温80℃にて1時間撹拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のカルボキシル体(280mg、75.9%)を得た。

カルボキシル体(100mg, 0.41mmol)のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノビリジン(40mg, 0.41mmol, 1.0 eq.)とWSC $\cdot$ HCl(94mg, 0.49mmol, 1.2 eq.)ならびにHOBt $\cdot$ H $_2$ O(66mg, 0.49mmol, 1.2 eq.)を加え、室温にて16

時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (17 mg、13.0%) を得た。

MS  $m/z$  : 321.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.23 (3H, t,  $J=7.2$  0 Hz), 2.94 (2H, q,  $J=7.16$  Hz), 4.82 (2H, s), 7.58 (2H, dd,  $J=1.59$  , 4.76 Hz), 7.62 (2H, d,  $J=4.64$ ), 8.58 (2H, d,  $J=6.03$  Hz), 8.66 (1H, s)。

実施例 30 : N1-(4-ビリジル)-2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ) アセタミド

2,6-ジフルオロ-4-クレゾール (1.50 g, 8.47 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (1.40 g, 10.17 mmol, 1.2 eq.) とブrom酢酸メチル (1.30 g, 8.47 mmol, 1.0 eq.) を加え、80°Cにて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のエステル体 (1.85 g、98.4%) を得た。

エステル体 (1.85 g, 8.34 mmol) のエタノール溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、外温80°Cにて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のカルボキシル体 (1.21 g、71.6%) を得た。

カルボキシル体 (500 mg, 2.46 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノビリジン (230 mg, 2.46 mmol, 1.0 eq.) と WSC $\cdot$ HCl (570 mg, 2.96 mmol, 1.2 eq.) ならびに HObt $\cdot$ H<sub>2</sub>O (400 mg, 2.96 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温



にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、無色結晶の表題化合物(60mg、7.8%)を得た。

MS  $m/z$  : 310.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.36 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.17 (2H, d,  $J=0.49\text{Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=1.58$ , 4.76Hz), 8.57 (2H, dd,  $J=1.57$ , 4.75Hz), 8.89 (1H, s)。

実施例31: N1-(4-ビリジル)-2-シクロヘキシルアセタミド

シクロヘキシル酢酸(100mg、0.70mmol)ジメチルホルムアミド溶液に4-アミノビリジン(66mg、0.70mmol, 1.0 eq.)とWSC $\cdot$ HCl(162mg、0.85mmol, 1.2 eq.)ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O(114mg、0.85mmol, 1.2 eq.)を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、表題化合物(23mg、15.0%)を得た。

MS  $m/z$  : 218.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 0.91-1.20 (2H, m), 1.10-1.26 (3H, m), 1.56-1.80 (6H, m), 2.22 (2H, d,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, dd,  $J=1.46$ , 4.64Hz), 8.39 (2H, d,  $J=6.10\text{Hz}$ ), 10.21 (1H, s)。

実施例32: N1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-2-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェノキシ)アセタミド

実施例4のカルボキシル体(100mg、0.45mmol)のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピラゾロ(3,4-d)ピリミジン(61mg, 0.45mmol, 1.0 eq.)とWSC $\cdot$ HCl(104mg, 0.54mmol)

1, 1.2 eq.) ならびに HOBt · H<sub>2</sub>O (73 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて 5 日間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (63 mg, 39.1%) を得た。

MS m/z : 355. <sup>1</sup>H-NMR δ: 4.91 (2H, s), 7.62 (2H, d, J=8.29 Hz), 8.49 (1H, s); 8.64 (1H, s), 11.25 (1H, s), 13.97 (1H, s)。

実施例 33: N1-(1H-5-インダゾリル)-1-シクロヘキサニカルボキシアミド

シクロヘキシルカルボン酸 (96 mg, 0.75 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に 5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.) と WSC · HCl (173 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) ならびに HOBt · H<sub>2</sub>O (122 mg, 0.75 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて 16 時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (80 mg, 44.0%) を得た。

MS m/z : 243. <sup>1</sup>H-NMR δ: 1.14-1.34 (3H, m), 1.44 (2H, q, J=11.38 Hz), 1.62-1.69 (1H, m), 1.73-1.84 (4H, m), 2.33 (1H, tt, J=3.42, 11.59 Hz), 7.42 (1H, dd, J=1.46, 9.03 Hz), 7.45 (1H, d, J=9.03 Hz), 7.98 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.76 (1H, s), 12.92 (1H, s)。

実施例 34: N1-(1H-5-インダゾイル)-1-シクロヘキシルアセタミド

シクロヘキシル酢酸 (107 mg, 0.75 mmol) ジメチルホルムアミド

溶液に5-アミノインダゾール(100mg, 0.75mmol, 1.0eq.)とWSC・HCl(173mg, 0.90mmol, 1.2eq.)ならびにHOBt・H<sub>2</sub>O(122mg, 0.75mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて16時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、表題化合物(71mg, 36.8%)を得た。

MS m/z : 257. <sup>1</sup>H-NMR δ: 0.92-1.04 (2H, m), 1.10-1.30 (3H, m), 1.58-1.82 (6H, m), 2.19 (2H, d, J=7.08Hz), 7.39 (1H, dd, J=1.71, 9.03Hz), 7.45 (1H, d, J=8.78Hz), 7.98 (1H, s), 8.11 (1H, s), 9.81 (1H, s), 12.92 (1H, s)。

実施例35: N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(2-ヒドロキシフェニル)-2-プロペンアミド

Trans-2-クマル酸(500mg, 3.05mmol)ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール(406mg, 3.05mmol, 1.0eq.)とWSC・HCl(702mg, 3.65mmol, 1.2eq.)ならびにHOBt・H<sub>2</sub>O(493mg, 6.65mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて16時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、表題化合物(340mg, 40.0%)を得た。

MS m/z : 279. <sup>1</sup>H-NMR δ: 6.87 (1H, t, J=7.68Hz), 6.86 (1H, d, J=15.86), 6.93 (1H, d, J=8.05), 7.22 (1H, dt, J=1.71, 8.78Hz), 7.48-7.55 (3H, m), 7.79 (1H, d, J=15.86Hz), 8.04 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.17 (1H, s), 12.98

(1H, s)。

実施例36: N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-プロベンアミド

Trans-3-クマル酸(500mg, 3.05mmol)ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール(406mg, 3.05mmol, 1.0eq.)とWSC・HCl(702mg, 3.65mmol, 1.2eq.)ならびにHOBt・H<sub>2</sub>O(493mg, 6.65mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて16時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルムで洗浄した。結晶の表題化合物(161mg、18.9%)を得た。

MS m/z : 279. <sup>1</sup>H-NMR δ: 6.78 (1H, d, J=15.61Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.20, 8.05Hz), 7.00 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=7.81Hz), 7.25 (1H, t, J=7.81Hz), 7.48 (1H, d, J=15.61Hz), 7.51 (2H, s), 8.04 (1H, s), 8.26 (1H, s), 9.65 (1H, s), 10.21 (1H, s), 13.00 (1H, s)。

実施例37: N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロベンアミド

Trans-4-クマル酸(500mg, 3.05mmol)ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール(406mg, 3.05mmol, 1.0eq.)とWSC・HCl(702mg, 3.65mmol, 1.2eq.)ならびにHOBt・H<sub>2</sub>O(493mg, 6.65mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて16時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルムで洗浄した。結晶の表題化合物(318mg、37.4%)を得た。

MS  $m/z$  : 279.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 6.63 (1H, d,  $J=15.61\text{ Hz}$ ), 6.83 (2H, d,  $J=8.54\text{ Hz}$ ), 7.45–7.51 (5H, m), 8.03 (1H, s), 8.25 (1H, s), 9.92 (1H, s), 10.09 (1H, s), 12.97 (1H, s)。

実施例38: N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-プロベンアミド

カフェイン酸(550mg, 3.05mmol)ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール(406mg, 3.05mmol, 1.0eq.)とWSC $\cdot$ HCl(702mg, 3.65mmol, 1.2eq.)ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O(493mg, 6.65mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、表題化合物(130mg, 14.4%)を得た。

MS  $m/z$  : 295.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 6.56 (1H, d,  $J=15.61\text{ Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, dd,  $J=1.95, 8.05\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=15.61\text{ Hz}$ ), 7.50 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.25 (1H, s), 10.08 (1H, s), 12.97 (1H, s)。

実施例39: N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(2,4-ジニトロフェニル)アセタミド

2,4-ジニトロフェニル酢酸(300mg, 1.33mmol)ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール(176mg, 1.33mmol, 1.0eq.)とWSC $\cdot$ HCl(306mg, 1.59mmol, 1.2eq.)ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O(215mg, 1.59mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチル

にて洗浄した。結晶の表題化合物 (32 mg, 7.1%) を得た。

MS  $m/z$  : 341.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.30 (2H, s), 7.40 (1H, dd,  $J=1.95, 8.78\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=8.78\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=8.54\text{ Hz}$ ), 7.98-8.04 (2H, m), 8.67 (1H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ ), 8.78 (1H, d,  $J=2.44\text{ Hz}$ ), 10.30 (1H, s), 12.97 (1H, s)。

実施例 40: N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-プロペンアミド

4-ヒドロキシ-3-メトキシけい皮酸 (200 mg, 1.12 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (149 mg, 1.12 mmol, 1.0 eq.) とWSC $\cdot$ HCl (259 mg, 1.34 mmol, 1.2 eq.) ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O (182 mg, 1.34 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (158 mg, 45.5%) を得た。

MS  $m/z$  : 309.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.84 (3H, s), 6.66 (1H, d,  $J=15.61\text{ Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=1.95, 8.05\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=15.37\text{ Hz}$ ), 7.50 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.26 (1H, s), 9.48 (1H, s), 10.07 (1H, s), 12.96 (1H, s)。

実施例 41: N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-プロペンアミド

3-ヒドロキシ-4-メトキシけい皮酸 (200 mg, 1.12 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (149 mg, 1.12 mmol, 1.0 eq.) とWSC $\cdot$ HCl (259 mg, 1.34 mmol, 1.2 eq.) ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O (182 mg, 1.34 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチル

にて洗浄した。結晶の表題化合物 (100mg、28.8%) を得た。

MS  $m/z$  : 309.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.81 (3H, s), 6.62 (1H, d,  $J=15.37\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=8.05\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, dd,  $J=1.95, 8.05\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, s), 7.44 (1H, d,  $J=15.61\text{Hz}$ ), 7.50 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.25 (1H, s), 9.22 (1H, s), 10.09 (1H, s), 12.97 (1H, s)。

実施例42: N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロペンアミド

3,4-ジメトキシけい皮酸 (234mg, 1.12mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (149mg, 1.12mmol, 1.0eq.) とWSC $\cdot$ HCl (259mg, 1.34mmol, 1.2eq.) ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O (182mg, 1.34mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (164mg、45.2%) を得た。

MS  $m/z$  : 323.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.73 (1H, d,  $J=15.61\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=8.54$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=1.95, 8.54\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=1.95\text{Hz}$ ), 7.51 (2H, s), 7.53 (1H, d,  $J=15.86\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, s), 8.27 (1H, s), 10.13 (1H, s), 12.92 (1H, s)。

実施例43: N1-(1H-5-インダゾリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)プロペンアミド

3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリル酸 (240mg, 1.32mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (175mg, 1.32mmol, 1.0eq.) とWSC $\cdot$ HCl (303mg, 1.58mmol, 1.2eq.) ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O (213mg, 1.58mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶(180 mg、46.1%)を得た。

得られた結晶(30 mg、0.1 mmol) DMF溶液に水酸化パラジウム(スパチュラ小1)を加え、水素置換し室温にて2時間攪拌した。

反応終了後、セライトろ過し酢酸エチルにて洗浄した。ろ液に水を注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。結晶の表題化合物(7 mg、26.7%)を得た。

MS  $m/z$  : 300.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.77 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.10 (2H, t,  $J=7.32$  Hz), 6.64 (1H, d,  $J=3.66$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=9.03$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=8.78$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=3.66$  Hz), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.95 (1H, s)。

実施例44: N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アセタミド

3,4-ジヒドロキシ酢酸(200 mg, 1.19 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール(158 mg, 1.19 mmol, 1.0 eq.)とWSC $\cdot$ HCl(274 mg, 1.43 mmol, 1.2 eq.)ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O(193 mg, 1.43 mmol, 1.2 eq.)を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物(33 mg, 9.8%)を得た。

MS  $m/z$  : 283.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.43 (2H, s), 6.58 (1H, dd,  $J=2.20, 8.05$  Hz), 6.66 (1H, d,  $J=8.05$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J=2.20$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J=1.46, 9.03$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=8.78$  Hz), 7.



9.9 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.76 (2H, s), 10.01 (1H, s), 12.94 (1H, s)。

実施例 45: N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル) アセタミド

3, 4-メチレンジオキシフェニル酢酸 (214mg, 1.19mmol) ジメチルホルムアミド溶液に 5-アミノインダゾール (158mg, 1.19mmol, 1.0eq.) と WSC·HCl (274mg, 1.43mmol, 1.2eq.) ならびに HOBt·H<sub>2</sub>O (193mg, 1.43mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物 (166mg, 47.4%) を得た。

MS m/z : 295. <sup>1</sup>H-NMR δ: 3.55 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J=1.34, 7.93Hz), 6.86 (1H, d, J=8.05Hz), 6.92 (1H, d, J=1.46), 7.41 (1H, dd, J=1.71, 8.78Hz), 7.47 (1H, d, J=9.03Hz), 7.99 (1H, s), 8.09 (1H, s), 10.07 (1H, s), 12.95 (1H, s)。

実施例 46: N1-(1H-5-インダゾリル)-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル) プロペンアミド

3, 4-ジヒドロキシけい皮酸 (200mg, 1.10mmol) ジメチルホルムアミド溶液に 5-アミノインダゾール (146mg, 1.10mmol, 1.0eq.) と WSC·HCl (253mg, 1.32mmol, 1.2eq.) ならびに HOBt·H<sub>2</sub>O (178mg, 1.32mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物 (79mg, 24.

2%)を得た。

MS  $m/z$  : 297.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.53 (2H, t,  $J=8.29\text{ Hz}$ ), 2.75 (2H, t,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 6.48 (1H, dd,  $J=2.20, 8.05\text{ Hz}$ ), 6.62 (1H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, s), 7.38 (1H, dd,  $J=1.71, 9.03\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=8.78\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.84 (1H, s), 12.93 (1H, s)。

実施例47: N1-(1H-5-インダゾリル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド

3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸(148mg, 0.89mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール(119mg, 0.89mmol, 1.0eq.)とWSC $\cdot$ HCl(205mg, 1.07mmol, 1.2eq.)ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O(145mg, 1.07mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて16時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物(95mg, 38.0%)を得た。

MS  $m/z$  : 281.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.55 (2H, t,  $J=7.68\text{ Hz}$ ), 2.81 (2H, t,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 6.66 (2H, d,  $J=8.29\text{ Hz}$ ), 7.04 (2H, d,  $J=8.54\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=1.71, 8.78\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=9.03\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, s), 8.10 (1H, s), 9.84 (1H, s), 12.93 (1H, s)。

実施例48: N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(3-ニトロフェニル)アセタミド

3-ニトロフェニル酢酸(200mg, 1.10mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール(147mg, 1.10mmol, 1.0eq.)

q.) とWSC・HCl (254 mg, 1.32 mmol, 1.2 eq.) ならびにHOBt・H<sub>2</sub>O (179 mg, 1.32 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて16時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物 (172 mg, 52.6%) を得た。

MS m/z : 296. <sup>1</sup>H-NMR δ: 3.86 (2H, s), 7.43 (1H, dd, J=1.71, 8.78 Hz), 7.49 (1H, d, J=9.03 Hz), 7.65 (1H, t, J=7.93 Hz), 7.82 (1H, d, J=7.56 Hz), 8.00 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.14 (1H, dd, J=2.44, 8.29 Hz), 8.26 (1H, s), 10.28 (1H, s), 12.98 (1H, s)。

実施例49: N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(4-ニトロフェニル)アセタミド

4-ニトロフェニル酢酸 (200 mg, 1.10 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (147 mg, 1.10 mmol, 1.0 eq.) とWSC・HCl (254 mg, 1.32 mmol, 1.2 eq.) ならびにHOBt・H<sub>2</sub>O (179 mg, 1.32 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて16時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物 (110 mg, 33.7%) を得た。

MS m/z : 296. <sup>1</sup>H-NMR δ: 3.85 (2H, s), 7.42 (1H, dd, J=1.71, 8.78 Hz), 7.48 (1H, d, J=9.03 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.78 Hz), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.21 (2H, d, J=8.78 Hz), 10.28 (1H, s), 12.98 (1H, s)。

実施例 50 : N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(4-ヒドロキシアニリン) アセタミド

N-(4-ヒドロキシフェニル)グリシン(200mg, 1.20mmol)ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール(159mg, 1.20mmol, 1.0eq.)とWSC・HCl(276mg, 1.44mmol, 1.2eq.)ならびにHOBt・H<sub>2</sub>O(194mg, 1.44mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、結晶の表題化合物(46mg, 13.6%)を得た。

MS m/z : 283. <sup>1</sup>H-NMR δ: 3.76 (2H, d, J=5.85Hz), 5.41 (1H, t, J=5.85Hz), 6.48 (2H, d, J=8.78Hz), 6.57 (2H, d, J=8.78Hz), 7.43 (1H, dd, J=1.46, 9.03Hz), 7.47 (1H, d, J=9.03Hz), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.84 (1H, s), 12.95 (1H, s)。

実施例 51 : N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(4-ヒドロキシフェノキシ) アセタミド

4-ヒドロキシフェノキシ酢酸(200mg, 1.19mmol)ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール(158mg, 1.19mmol, 1.0eq.)とWSC・HCl(274mg, 1.43mmol, 1.2eq.)ならびにHOBt・H<sub>2</sub>O(193mg, 1.43mmol, 1.2eq.)を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物(229mg, 68.0%)を得た。

MS m/z : 283. <sup>1</sup>H-NMR δ: 4.57 (2H, s), 6.7

0 (2H, d,  $J=9.03\text{ Hz}$ ), 6.86 (2H, d,  $J=9.03\text{ Hz}$ ), 7.49 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.98 (1H, s), 12.99 (1H, s)。

実施例 52 : N1-(1H-5-インダゾリル)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル) プロパンアミド

3-(3,4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 (200mg, 1.03mmol) ジメチルホルムアミド溶液に 5-アミノインダゾール (137mg, 1.03mmol, 1.0eq.) と WSC $\cdot$ HCl (237mg, 1.24mmol, 1.2eq.) ならびに HOBT $\cdot$ H<sub>2</sub>O (167mg, 1.24mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (98mg, 30.8%) を得た。

MS  $m/z$  : 309.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 2.58 (2H, t,  $J=7.68\text{ Hz}$ ), 2.85 (2H, t,  $J=7.68\text{ Hz}$ ), 5.95 (2H, s), 6.071 (1H, dd,  $J=1.59, 7.93\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=1.46\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=1.71, 9.03$ ), 7.46 (1H, d,  $J=9.03\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, s), 8.11 (1H, s), 9.86 (1H, s), 12.94 (1H, s)。

実施例 53 : N-(2,4-ジクロロベンジル)-N'-(4-ビリジル) ウレア

2,4-ジクロロフェニル酢酸 (100mg, 0.49mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (161mg, 0.59mmol, 1.2eq.) とトリエチルアミン (59mg, 0.59mmol, 1.2eq.) を加え、110°Cにて 60 分攪拌した。

その後、4-アミノビリジン (46mg, 0.49mmol, 1.0eq.) と DMF 少量を加え、110°Cにて 3 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、結晶の表題化合物（43mg、29.9%）を得た。

MS  $m/z$  : 295.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.35 (2H, d,  $J=5.8$  Hz), 6.94 (1H, t,  $J=5.98$  Hz), 7.37 (2H, dd,  $J=1.59, 4.76$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=8.42$  Hz), 7.44 (1H, dd,  $J=2.07, 8.42$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=2.20$  Hz), 8.29 (2H, dd,  $J=1.46, 4.88$  Hz), 9.17 (1H, s)。

実施例54: N-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン（50mg, 0.53mmol）にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、2-クロロ-4-ニトロフェニルイソシアネート（105mg, 0.53mmol, 1.0eq.）を加え、110℃にて150分攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物（72mg、46.4%）を得た。

MS  $m/z$  : 292.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.57 (1H, s), 8.23 (2H, dd,  $J=2.68, 9.27$  Hz), 8.36 (2H, d,  $J=2.44$  Hz), 8.53 (2H, d,  $J=9.27$  Hz), 8.96 (1H, s), 10.09 (1H, s)。

実施例55: N'-(4-ピリジル)-N-(2,3,6-トリクロロベンジル)ウレア

2,3,6-トリクロロフェニル酢酸（132mg, 0.55mmol）のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォルル（182mg, 0.66mmol, 1.2eq.）とトリエチルアミン（67mg, 0.66mmol, 1.2eq.）を加え、110℃にて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン（52mg, 0.55mmol, 1.0eq.）とDMF少量を加え、110℃にて2時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチル

にて洗浄した。結晶の表題化合物 (153 mg、84.0%) を得た。

MS  $m/z$  : 330, 332.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.74 (2H, s), 7.22 (2H, dd,  $J=2.68, 8.54\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, dd,  $J=1.46, 5.37\text{ Hz}$ ), 8.14 (2H, d,  $J=5.61\text{ Hz}$ )。

実施例 56: N-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

2-クロロ-6-フルオロフェニル酢酸 (104 mg, 0.55 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (182 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (67 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (52 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (96 mg、62.3%) を得た。

MS  $m/z$  : 280.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.60 (2H, d,  $J=1.46\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, dt,  $J=7.07, 9.51\text{ Hz}$ ), 7.15-7.22 (2H, m), 7.31 (2H, dd,  $J=1.46, 4.88\text{ Hz}$ ), 8.24 (2H, dd,  $J=1.46, 4.88\text{ Hz}$ )。

実施例 57: N-(2-ブロモ-4,6-ジフルオロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol) にトルエン1 ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、2-ブロモ-4,6-ジフルオロフェニルイソシアネート (124 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) を加え、110°Cにて120分攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (107 mg、61.5%) を得た。

MS  $m/z$  : 327, 329.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.43 (2H, dd,

$J = 1.46, 4.88 \text{ Hz}$ ),  $7.48$  (1H, dd,  $J = 2.80, 9.88$ ),  $7.59$  (1H, dd,  $J = 1.71, 8.29 \text{ Hz}$ ),  $8.27$  (1H, s),  $8.35$  (2H, dd,  $J = 1.46, 4.88 \text{ Hz}$ ),  $9.46$  (1H, s)。

実施例 58: N-[4-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'- (4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol) にトルエン 1 ml、DMF 少量を加え加温し溶解した。その後、2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート (109 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) を加え、 $110^\circ\text{C}$  にて 120 分撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (69 mg, 43.7%) を得た。

MS  $m/z$  : 299.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.45 (2H, dd,  $J = 1.59, 4.76 \text{ Hz}$ ), 7.48-7.64 (3H, m), 8.34 (1H, s), 8.39 (2H, dd,  $J = 1.59, 4.76 \text{ Hz}$ ), 9.28 (1H, s)。

実施例 59: N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'- (4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol) にトルエン 1 ml、DMF 少量を加え加温し溶解した。その後、4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート (109 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) を加え、 $110^\circ\text{C}$  にて 120 分撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (72 mg, 45.3%) を得た。

MS  $m/z$  : 299.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.43 (2H, dd,  $J = 1.59, 4.76 \text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, dt,  $J = 3.03, 8.54 \text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J = 2.93, 9.03 \text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, dd,



J=5.12, 8.78 Hz), 8.28 (1H, s), 8.37 (2H, dd, J=1.46, 4.88 Hz), 9.63 (1H, s)。

実施例60: N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol) にトルエン 1 ml、DMF 少量を加え加温し溶解した。その後、4-ブロモ-2-フルオロフェニルイソシアネート (115 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) を加え、110℃にて120分撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (13 mg, 7.9%) を得た。

MS m/z : 309, 311. <sup>1</sup>H-NMR δ: 7.37 (1H, dt, J=1.34, 8.66 Hz), 7.42 (2H, dt, J=1.59, 4.76 Hz), 7.58 (1H, dd, J=2.32, 10.86 Hz), 8.09 (1H, dt, J=3.17, 8.78 Hz), 8.37 (2H, d, J=6.34 Hz), 8.80 (1H, s), 9.45 (1H, s)。

実施例61: N-(2,6-ジフルオロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

2,6-ジフルオロフェニル酢酸 (100 mg, 0.58 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (191 mg, 0.69 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (70 mg, 0.69 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノピリジン (55 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110℃にて2時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (87 mg, 57.0%) を得た。

MS  $m/z$  : 263.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.39 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 6.84 (1H, t,  $J=5.73$  Hz), 7.10 (2H, t,  $J=8.17$  Hz), 7.33 (2H, dd,  $J=1.59, 4.76$  Hz), 7.40 (1H, dt,  $J=1.59, 8.29$  Hz), 8.27 (2H, dd,  $J=1.59, 4.76$  Hz), 8.87 (1H, s)。

実施例 62: N-メシチルメチル-N'-(4-ビリジル)ウレア

2, 4, 6-トリメチルフェニル酢酸 (103 mg, 0.58 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォリル (191 mg, 0.69 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (70 mg, 0.69 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノビリジン (55 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110℃にて2時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (88 mg, 56.8%) を得た。

MS  $m/z$  : 270.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.25 (3H, s), 2.33 (6H, s), 4.39 (2H, s), 6.85 (2H, s), 7.31 (2H, dd,  $J=1.71, 4.88$  Hz), 8.19 (2H, dd,  $J=1.71, 4.88$  Hz)。

実施例 63: N-[2, 6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-(4-ビリジル)ウレア

2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチル安息香酸 (137 mg, 0.53 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォリル (174 mg, 0.63 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (64 mg, 0.63 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノビリジン (50 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110℃にて2時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、

水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (102mg、54.9%) を得た。

MS  $m/z$  : 349.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.63 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 6.87 (1H, t,  $J=5.49$  Hz), 7.34 (2H, dd,  $J=1.46, 4.88$  Hz), 7.94 (2H, s), 8.28 (2H, dd,  $J=1.34, 5.00$  Hz), 8.90 (1H, s)。

実施例 64: N-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N'- (4-ピリジル)ウレア

2-フルオロ-6-トリフルオロメチル酢酸 (112mg, 0.53mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォリル (174mg, 0.63mmol, 1.2eq.) とトリエチルアミン (64mg, 0.63mmol, 1.2eq.) を加え、110℃にて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (50mg, 0.53mmol, 1.0eq.) とDMF少量を加え、110℃にて2時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (102mg、54.9%) を得た。

MS  $m/z$  : 313.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.51 (2H, d,  $J=4.88$  Hz), 6.69 (1H, t,  $J=5.00$  Hz), 7.34 (2H, dd,  $J=1.46, 4.88$  Hz), 7.59-7.64 (3H, m), 8.28 (2H, s), 8.28 (2H, d,  $J=6.34$  Hz), 8.82 (1H, s)。

実施例 65: 4-[[ (2, 6-ジクロロアニリノ) カルボニル]アミノ]ベンズアミド

4-アミノベンズアミド (113mg, 0.73mmol) にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、2, 6-ジクロロフェニルイソシアネート (138mg, 0.73mmol, 1.0eq.) を加え、110℃にて

150分攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物(205mg、86.2%)を得た。

MS  $m/z$  : 323.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.16 (1H, s), 7.33 (1H, t,  $J=8.17\text{Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=8.24\text{Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.29\text{Hz}$ ), 7.80 (2H, d,  $J=8.54\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, s), 9.21 (1H, s)。

実施例66: N-(1H-3-インドリル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

3-インドールカルボン酸(100mg, 0.62mmol)のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル(205mg, 0.75mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(75mg, 0.75mmol, 1.2eq.)を加え、110℃にて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン(58mg, 0.62mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110℃にて2時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、結晶の表題化合物(54mg、34.5%)を得た。

MS  $m/z$  : 326.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.02 (1H, t,  $J=7.44\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, t,  $J=7.56\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=8.05\text{Hz}$ ), 7.46 (2H, dd,  $J=1.59, 4.76\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=5.12\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, s), 8.43 (2H, d,  $J=6.34\text{Hz}$ ), 8.66 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.79 (1H, s)。

実施例67: N-(2,6-ジクロロフェニル)-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル)ウレア

4-アミノフタルイミド(86mg, 0.53mmol)にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、2,6-ジクロロフェニルイソシアネート(100mg, 0.53mmol, 1.0eq.)を加え、110℃にて